

Pontifícia Universidade Católica

Mestrado em Psicologia Experimental

Revisão bibliográfica de artigos com ratos espontaneamente hipertensivos (SHR) em
pesquisas de modelo animal de TDAH

Gabriel Augusto A Portella

Orientador: Prof. Dra. Paola Almeida

São Paulo

2019

Gabriel Augusto Alexandre Portella

Revisão bibliográfica de artigos com ratos espontaneamente hipertensivos (SHR) em pesquisas de modelo animal de TDAH

Dissertação apresentada à Banca Examinadora da PUC-SP, como exigência parcial para obtenção do título de Mestre em Psicologia Experimental: Análise do Comportamento, sob orientação da Profa. Dra. Paola Almeida.

São Paulo

2019

Banca examinadora:

Agradecimentos

Pensei muito a quem agradecer. Contudo esse parece ser muito mais um processo de ação do que de reflexão. O mestrado sempre foi uma ambição, pois a pesquisa sempre fez parte da minha formação e acabei adquirindo gosto por essa atividade, mas a entrada no programa de Psicologia Experimental se deu meio de supetão, talvez por isso meu tema foi se desenvolvendo de maneira tão gradual e paulatina. Sempre tive uma motivação pessoal em estudar o TDAH, mal sabia eu que terminaria numa revisão sobre o tema, mas cá estou finalizando esse processo.

Eu quero agradecer em especial a minha esposa Lidiane, que me motivou a entrar no programa de mestrado e que sofreu duras penas com minhas ausências ao longo do processo e que permitiu que tudo isso fosse construído. Além de me apoiar e incentivar todos os dias, a ela dedico todo esforço nesse trabalho, já que sem ela nada disso teria acontecido. Espero poder retribuir todo o amor, cuidado e companheirismo que você me deu ao longo desses 10 anos juntos.

Aos meus filhos Pedro e Malu que foram as crianças mais especiais e que apesar de todo o trabalho valem a pena cada dia os esforços realizados. Meu maior amor do mundo a vocês, que esse trabalho mostre a vocês que são também capazes de realizar aquilo que desejam.

A meus pais, Tadeu e Joecy, por toda a preocupação e cuidado que forneceram, vocês são um exemplo a ser seguido e talvez por ter seguido cheguei aqui. Não sei se existem palavras suficientes para expressar toda a gratidão que sinto, mas espero expressá-la mais em atos do que em palavras.

Agradeço aos meus amigos Felipe e Isabela, por todos os momentos de descontração e felicidade que geraram um tom mais ameno a um processo que, por vezes, se torna um fardo muito grande a se carregar sozinho. Agradeço em especial por serem amigos tão especiais.

Agradeço também a todos os amigos que por questões da vida não participaram tão de perto, mas que sempre se fizeram presentes de alguma maneira. Não tomarei o cuidado de nomear a todos, pois temo esquecer algum, mas caso se encaixe nesse quesito espero que sinta-se abraçado.

Ao Efézio por toda a amizade e por ser essa ótima pessoa, espero que continue sendo sempre assim. Apesar de estar distante nossa amizade continua.

A todos os companheiros de PEXP que me ajudaram nos momentos de estudo e discussões. Aqueles que deram uma palavra de carinho quando surtávamos diante das avaliações ou demandas, espero que a vida traga a vocês todo o sucesso que almejam e que todos vejam o potencial que vocês têm assim como eu vejo.

Um agradecimento especial a minha orientadora, que me guiou mesmo nas horas mais sombrias, que soube ser reforçadora em todos os aspectos e que em especial teve paciência para todas as burradas que fiz ao longo desse processo. Tenho certeza absoluta que não teria chegado ao final de tudo isso se não a tivesse como orientadora.

SUMÁRIO

Validade de Face.....	4
Validade de Preditiva.....	8
Validade de Construto	9
Modelos Animais e sua relevância	11
1. Método.....	13
1.1 Fontes	13
1.2 Seleção de palavras-chave e critérios de inclusão/exclusão	14
1.3 Seleção e organização das informações	15
1.4 Teste de fidedignidade	16
2. Resultados.....	18
2.1 Análise De Estudos Interessados Na Investigação Da Desatenção	24
2.1.1 Estudos de intervenção sobre o comportamento de desatenção	25
2.1.2 Estudos de Validação do Modelo animal para estudo da Desatenção.	34
2.2 Análise de Estudos Interessados na Investigação da Impulsividade.....	47
2.2.1 Estudos de intervenção sobre o comportamento impulsivo	47
2.2.2 Estudos de Validação do Modelo animal para estudo da impulsividade.	53
2.3 Análise de Estudos Interessados na Investigação da Hiperatividade.....	58
2.3.1 Estudos de intervenção sobre o comportamento hiperatividade.....	58
2.3.2 Estudos de Validação do Modelo animal para estudo da hiperatividade.	61
3. Discussão	72
4. Conclusão	78
Referências	80

RESUMO

O transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) é o transtorno infantil mais comum, que atinge cerca de 2,7%-31,1% dessa população, atingindo também cerca de 4% da população adulta. Considerando os prejuízos sociais e educacionais que advém do transtorno, fez-se necessária o reconhecimento de condições que determinem e alteram seus comportamentos característicos, sendo a pesquisa animal uma das estratégias de produção de conhecimento acerca dessa condição. A presente pesquisa propôs-se a revisar a literatura acerca do tema, a partir da busca por artigos sobre modelos animais do TDHA desenvolvido com ratos espontaneamente hipertensivo (SHR). A busca foi realizada em periódicos nacionais e internacionais, no período de 1999 a 2019, sendo selecionadas pesquisas que atendessem aos critérios de 1) utilizarem ratos SHR, 2) serem experimentais e 3) utilizarem de procedimentos e conceitos da área da Análise do Comportamento. Como resultado da busca foram selecionados 19 artigos, que investigavam diferentes comportamentos da chamada tríade sintomatológica do TDHA; a saber: impulsividade, desatenção e hiperatividade. Os artigos foram classificados por seu interesse em produzir dados que permitissem validar o modelo animal de TDHA com ratos SHR, ou por seu interesse na intervenção (comportamental e/ou medicamentosa) do transtorno. Foram identificadas semelhanças comportamentais que indicam a validade de face do modelo, sendo necessários novos estudos que aumentem a confiabilidade sobre sua validade preditiva e de construto. Poucos estudos da presente amostra propuseram a utilização de conceitos típicos da Análise do comportamento, assim a maior parte discutiu os efeitos das variáveis manipuladas, por meio de interpretações mediacionistas.

Palavras-chave: SHR; TDAH; Modelo Animal; Revisão Bibliográfica

ABSTRACT

Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is the most common childhood disorder, which affects about 2.7% -31.1% of this population, also affecting about 4% of the adult population. Considering the social and educational losses that result from the disorder, it was necessary to recognize conditions that determine and alter their characteristic behaviors, with animal research being one of the strategies for producing knowledge about this condition. This research aimed to review the literature on the subject, based on the search for articles on animal models of TDHA developed with spontaneously hypertensive rats (SHR). The search was carried out in national and international journals, from 1999 to 2019, with research selected that met the criteria of 1) using SHR rats, 2) being experimental and 3) using procedures and concepts from the Behavior Analysis area. As a result of the search, 19 articles were selected, investigating different behaviors of the so-called symptomatic triad of TDHA; namely: impulsivity, inattention and hyperactivity. The articles were classified for their interest in producing data that would allow validating the animal model of TDHA with SHR rats, or for their interest in the intervention (behavioral and / or medication) of the disorder. Behavioral similarities were identified that indicate the model's face validity, requiring further studies to increase the reliability of its predictive and construct validity. Few studies in the present sample have proposed the use of typical behavior analysis concepts, so most of them discussed the effects of manipulated variables, through mediationist interpretations.

Keywords: SHR; ADHD; Animal Model; Literature review

A saúde mental é um tema polêmico devido aos mitos arraigados que prevalecem até os dias atuais: que todo portador de determinado transtorno mental é perigoso, que esses mesmos indivíduos não podem levar uma vida convencional, entre tantos outros.

O padrão comportamental apresentado por esses indivíduos é frequentemente classificado por observadores externos como disfuncionais, sendo, muitas vezes, motivadores de exclusão social.

Para analistas do comportamento, não existem, no entanto, comportamentos disfuncionais. Todos os comportamentos, mesmo aqueles apresentados pelos chamados portadores de doenças mentais, seriam interpretados como produto da relação do indivíduo com o ambiente, mantidos por favorecer a adaptação à um determinado contexto. No caso da classe dos comportamentos operantes, as consequências, que uma determinada resposta produz no ambiente, seriam responsáveis por sua manutenção e, nesse caso, mesmo comportamentos indesejáveis não seriam classificados como disfuncionais, visto que garantiriam acesso a eventos relevantes (Skinner, 1953/2015). Por essa razão, o ambiente que exclui aqueles que apresentem comportamentos considerados indesejáveis ou problemáticos seria, também, aquele que os mantém e que, a partir de uma determinada história de reforçamento, construiu o padrão da chamada “doença mental”.

No caso do Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH), os padrões comportamentais que caracterizam o transtorno envolvem a observação de comportamentos nomeados como de desatenção, hiperatividade e impulsividade, descritos no Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais (DSM-5) e no manual de Classificação Internacional de Doenças (CID-10) como parte da chamada tríade sintomatológica do TDAH. A prevalência do transtorno varia entre 2,7% e 31,1%, conforme uma revisão que avaliou a distribuição do TDHA em 15 países, sendo o Japão o país que apresentou a maior taxa de prevalência (Hora, Silva, Ramos, Pontes & Nobre, 2015). No Brasil, a taxa de prevalência do TDHA na população variou entre 5,29% e 17,1% em idades que variaram de 6 a 17 anos (Vasconcelos et al., 2003; Freire & Pondé, 2005; Fontana, De Vasconcelos, Werner, De Góes, & Liberal, 2007; Polanczyk, Lima, Horta & Rohde, 2007; Polanczyk & Jensen, 2008; Oliveira, Ragazzo, Barreto, & Oliveira, 2016). No que tange a prevalência na população adulta, segundo Simon, Czobor, Balint, Meszaros e Bitter (2009), que realizaram uma metanálise de estudos de prevalência, nos quais avaliaram indivíduos de 17-84 anos, foi estimada em cerca de 2,5%.

Apesar de diminuir em relação às crianças a prevalência em adultos ainda é bastante expressiva. Considerando os dados estatísticos de prevalência e considerando que o TDAH é um transtorno crônico, marcado por dificuldades que surgem em idades muito precoces, grandes desafios têm sido enfrentados no sistema educacional e em outras esferas da vida do portador.

Segundo Rohde e Halpern (2004):

[...]o TDAH está associado com um risco aumentado de baixo desempenho escolar, repetência, expulsões e suspensões escolares, relações difíceis com familiares e colegas, desenvolvimento de ansiedade, depressão, baixa autoestima, problemas de conduta e delinquência, experimentação e abuso de drogas precoces, acidentes de carro e multas por excesso de velocidade, assim como dificuldades de relacionamento na vida adulta, no casamento e no trabalho. (p.67)

Para Rohde (2002) outras comorbidades podem ainda estar associadas ao TDAH, sendo alta a correlação com outros transtornos psiquiátricos na infância: transtorno de conduta ou opositor desafiante (TOD), em cerca de 50-60% dos casos diagnosticados – depressão, em 10-20%; transtorno de ansiedade, em 20-25%; transtorno bipolar, 10%; e transtorno de aprendizagem 10%-50% da população afetada.

Os dados indicam a necessidade de serem promovidos esforços para compreensão e minimização dos comportamentos problemas que caracterizam o transtorno a fim de garantir a diminuição dos riscos anteriormente citados e a melhora na qualidade de vida dos portadores e demais pessoas de seu círculo social.

Para Análise do Comportamento, a promoção de mudanças em comportamentos de interesse depende do reconhecimento e alteração das condições ambientais que determinam sua ocorrência. Nesse sentido, a simples descrição topográfica de respostas características do TDHA – propostas nos manuais psiquiátricos usados para sua classificação – seriam insuficientes para garantir o reconhecimento dessas condições, por fornecerem pouca informação que permitam estabelecer relações funcionais entre o comportamento e o ambiente (Neef & Northup, 2007).

Myers e Holland (2000) alertam que uma resposta problemática típica de TDHA, tal como correr pela sala, pode ter diferentes funções, permitindo a fuga de atividades aversivas, obtenção de atenção social ou, ainda, a produção de estimulação sensorial. Portanto,

identificar a ocorrência desta resposta não seria o mesmo que identificar as variáveis que a controlam, e que devem ser alteradas para alcançar a mudança comportamental desejada.

Dentre as estratégias que permitem identificar as variáveis de controle comportamental, a pesquisa com modelos animais têm sido utilizadas para mimetizar condições determinantes e de tratamento de comportamentos análogos aos chamados transtornos psiquiátricos, permitindo avanços na compreensão de quadros clínicos tais como ansiedade, depressão, drogadição, esquizofrenia, transtornos alimentares, TDHA, dentre outros.

No caso do TDHA, diversos modelos animais mimetizam aspectos fundamentais do transtorno (i.e. atenção sustentada prejudicada e/ou a hiperatividade/impulsividade que desenvolve ao longo do tempo) e fornecem informações úteis sobre mudanças neuroquímicas que acompanham essas alterações comportamentais. Nas pesquisas animal sobre TDHA, ratos, camundongos, jovens roedores com lesão cerebral ou retardo cerebelar, camundongo da raça acallosal, dentre outros, têm sido utilizados como sujeitos experimentais, sugerindo, no entanto, que o rato espontaneamente hipertensivo (SHR) seria os mais indicados para pesquisas, dada a similaridade de seu comportamento com os tipicamente observados no transtorno em humanos (Sagvolden, 2000).

A validade dos modelos animais de TDHA, e de outros transtornos psiquiátricos, é comumente avaliada por uma série de critérios propostos originalmente por McKinney e Bunney (1969), que defendem a aproximação do modelo à condição mimetizada à etiologia, bioquímica, sintomatologia e tratamento.

Nesse sentido, um modelo animal terá validade quando apresentar:

- (a) Validade de Face, ou seja, o modelo deve simular, embora de forma mais simples que o caso clínico completo, as características comportamentais fundamentais do transtorno avaliado.
- (b) Validade de Construto, ou seja, o modelo deve estar de acordo com um raciocínio teórico para explicar o transtorno.
- (c) Validade Preditiva, ou seja, o modelo deve ser capaz de prever aspectos de comportamento, genética e neurobiologia anteriormente desconhecidos nas clínicas.

Segue-se agora uma revisão dos critérios que definem a validade dos modelos animais de TDHA desenvolvidos com o rato SHR, conforme proposta inicial de McKinney e Bunney (1969).

Validade de Face

Como mencionado previamente, a validade de Face de um modelo animal pode ser estabelecida quando aproxima-se da situação mimetizada em diversos aspectos. Dentre eles constam a etiologia, bioquímica, sintomatologia e resposta ao tratamento.

A literatura, contudo, debate que nem sempre todas as características definidas para garantir a validade de face podem ser observadas nos modelos experimentais, havendo uma constante incerteza sobre alguns dos aspectos exigidos para essa validação, em especial, sobre a etiologia e a bioquímica dos transtornos investigados (Nunes & Hallak, 2014). Dessa maneira, propõe-se considerar a paridade de sintomatologia e tratamento como os critérios utilizáveis para o estabelecimento da validade de face.

No caso dos modelos animais para TDHA, Sagvolden, Russell, Aase, Johansen e Farshbaf (2005) elencam três características comportamentais que devem ser atendidas pelos modelos, já que as características comportamentais do transtorno não devem ser replicadas apenas de forma apenas aparente. Assim, o modelo deve garantir: 1) comportamentos nomeados como de impulsividade devem ser inicialmente ausentes, se desenvolvendo gradualmente ao longo do tempo; 2) comportamentos descritos como déficit de atenção devem surgir apenas quando os estímulos forem amplamente espaçados no tempo; e 3) comportamentos de hiperatividade não devem ser reconhecidos apenas em um ambiente novo, devendo se desenvolver ao longo do tempo. Assim, se avaliarmos que um modelo exhibe diversas semelhanças topográficas com uma condição psicopatológica, faz-se necessário examinar sua coesão acerca dos padrões dos comportamentos mimetizados e aqueles observados na situação clínica.

Além dos critérios mencionados anteriormente, dois outros critérios devem ser considerando em relação à validade de face, segundo Sagvolden, Russell, Aase, Johansen e Farshbaf (2005). Primeiramente devemos avaliar se não existem grandes dissimilaridades

entre o modelo e a condição que ele modela, já que isso seria não desejado. Em segundo, como apontado por Abramson e Seligman (1977), se os aspectos do modelo, são os comportamentos apresentados pelo modelo específico para a condição modelada, ou estas são características gerais de um número de diferentes condições psicopatológicas.

Segundo Sagvolden (2000), modelos experimentais para TDHA apresentam validade de face dada à semelhança observada entre o comportamento de animais e humanos com diagnóstico quando submetidos à testes operantes. Em estudos da área, a comparação entre o desempenho de humanos e animais foi realizada a partir da avaliação do comportamento de ratos SHR e crianças com e sem o diagnóstico de TDHA em testes que combinavam apresentações do esquema de intervalo fixo, sinalizados por uma luz acesa por 2,5 min de duração, com um período de extinção conduzido na ausência da luz, essa com duração de 2 minutos.

Os resultados desses estudos evidenciaram que ratos SHR e crianças com diagnóstico de TDHA mantiveram-se respondendo durante o período de extinção sinalizada, o que não ocorreu com crianças sem diagnóstico. Interessante destacar que as crianças com TDAH, assim como os ratos SHR, não diferiram das crianças de comparação no início do teste, o que indica que inicialmente a luz controlou a mudança apropriada de comportamento. O responder inadequado durante a extinção teria se desenvolvido, no entanto, ao longo das tentativas do teste apenas no grupo de crianças com diagnóstico e ratos SHR. O dado indica sensibilidade inicial, correspondentes entre crianças e animais para mudanças de estímulo, porém, um déficit na chamada atenção sustentada. (Sagvolden, 2000)

Outras comparações entre o desempenho de ratos SHR e crianças com o diagnóstico de TDHA foram discutidas por Sagvolden (2000), corroborando a validade de face dos modelos animais que investigam o transtorno. Dentre essas similaridades, vale ressaltar os resultados de estudos que avaliaram Hiperatividade (i.e inquietação, lentidão e movimentos corporais brutos geralmente desnecessários), impulsividade cognitiva (i.e déficits no planejamento, esquecimento, mau uso do tempo, imprudência e comportamento impetuoso) e impulsividade motora.

No estudo de Sagvolden e Sergeant (1998) no qual fazem uma revisão acerca do TDAH, neste estudo os autores afirmam que é possível notar que crianças com TDAH e indivíduos controle reagem diferentemente aos reforçadores, já que crianças com TDAH

apresentam uma tendência maior a escolher reforços imediatos em relação a reforços atrasados.

Essa característica se torna ainda mais clara quando consideramos a pesquisa de Sonuga-Barke, Taylor, Sembi e Smith (1992) que realizaram dois experimentos com 31 crianças de 6 a 7 anos, sendo 15 delas com TDAH e 16 sem o diagnóstico. As crianças usavam um computador portátil com dois botões – um vermelho e um preto. Todas as crianças passaram por duas condições experimentais, a fim de exemplificar as diferenças em relação aos reforçadores atrasados e reforçadores imediatos. Em crianças com TDAH, nos ateremos ao experimento 2.

Neste experimento todas as crianças participaram de quatro sessões experimentais. Durante todas essas sessões, eles escolheram entre uma alternativa que oferece um pequeno reforço (1 ponto) disponível após 2 segundos e uma que oferece um grande reforço (2 pontos) após 30 segundos. Elas fizeram isso pressionando os botões vermelho ou preto no console de resposta. Em duas sessões, os sujeitos tiveram 10 minutos para fazer suas escolhas e puderam fazer quantas escolhas quisessem durante esse período (condição de restrição de tempo). Nas outras duas sessões, elas tiveram um limite de 20 opções (condição de restrição dos ensaios). No final de cada sessão, cada ponto ganho foi trocado por 1 centavo. Durante a condição de restrição de tempo, foi possível obter mais pontos e, portanto, ganhar mais dinheiro, escolhendo repetidamente a pequena recompensa imediata, enquanto durante a condição de restrição de tentativas era melhor escolher o valor. Dentre os resultados os autores obtiveram que sob a condição de restrição de tempo, indivíduos hiperativos e controle apresentaram uma preferência igualmente forte pelo reforço imediato. Contudo, na condição de restrição de tentativas, as crianças hiperativas continuaram a apresentar uma preferência pelo reforço imediato, enquanto que a preferência dos sujeitos controle pelos reforçadores atrasados aumentou significativamente nesta condição.

Podemos, portanto, perceber pelo experimento descrito anteriormente que crianças com TDAH são mais avessas ao atraso do que crianças sem o diagnóstico. Isso é perceptível já que houve uma tendência aumentada nos sujeitos com TDAH em optarem por reforços imediatos, não porque a veem como uma estratégia mais eficiente de ganhar recompensas, mas são mais sensíveis a atrasos. Esses resultados sugerem que crianças hiperativas se comportam de maneira a minimizar o atraso geral do reforço.

Outro artigo que demonstra essas diferenças comportamentais em crianças com e sem TDAH é a de Sagvolden (2000), que fez um ensaio acerca da validade do SHR com animal atendendo aos critérios de validade em pesquisas deste modelo. Para tanto, o autor realizou uma extensa revisão da literatura experimental, tanto com humanos como em ratos SHR que utilizaram esquemas de reforço de intervalo fixo/extinção (esquemas FI/Ext.) com dois ou mais componentes que operavam em alternância, cada um na presença de um estímulo diferente. O componente de intervalo fixo fornece reforços em intervalos de tempo fixos quando a resposta necessária é executada (por exemplo, uma alavanca é pressionada). A taxa máxima de resposta atingível é medida. Assim, este esquema de reforçamento permite medições da impulsividade motora, ou seja, respostas prematuras ou desnecessárias para o recebimento do reforço por ocorrem antes do intervalo estipulado pelo esquema. O componente de extinção mede a sensibilidade à mudança de estímulo e a capacidade de sustentar a atenção, já que se espera que os ratos se adaptem a mudança de condição e parem de responder.

Nos estudos que combinaram esquema múltiplo de intervalo fixo/extinção, crianças com TDAH não apresentaram qualquer impulsividade motora no início dos testes experimentais, porém esta se desenvolveu gradualmente e foi pronunciada no final do teste. Já nos ratos expostos ao mesmo esquema de reforçamento a impulsividade motora é observada nos SHR machos e fêmeas. Além disso, nenhuma das outras raças apresentou impulsividade motora.

Em relação à chamada impulsividade cognitiva Evenden (1998) realizou uma série de estudos com ratos SHR, apresentando uma tarefa que exigia certo número de pressão a uma barra antes de mudar para um esquema de pressão única em outra alavanca a fim de obter o reforçador. Foi demonstrado que ratos SHR, tinham grandes dificuldades em pressionar mais de 6 a 7 vezes na primeira alavanca antes de mudar para a outra, desempenho considerado semelhante ao de pessoas com TDAH, caracterizado pelo envolvimento em sequências curtas de atividade em tarefas e mudanças rápida entre atividades, conforme indica a literatura acerca do desempenho de pessoas com o transtorno (e.g Sagvolden, Hendley, Knardahl, 1992; Wultz, Sagvolden, 1992).

Validade de Preditiva

Outro aspecto que deve ser avaliado para o estabelecimento de um modelo animal é a validade preditiva. Para estabelecermos se um modelo tem validade preditiva, devemos verificar se o desempenho no teste pode prever o desempenho na situação que está sendo mimetizada (Schmitt, Gooding, Noe, & Kirsch, 1984). Especialmente, este critério pode ser aplicado a uma série de características de modelos animais, abrangendo sua etiologia. Contudo, como dito anteriormente, há pouca clareza sobre a etiologia de diversos transtornos. Portanto, de maneira prática, a principal aplicação da validação preditiva é aferir os efeitos de diferentes tratamentos terapêuticos, discriminando-se entre os tratamentos eficazes e ineficazes.

Nos casos dos tratamentos medicamentosos, deve-se considerar que caso uma droga notadamente eficaz em casos clínicos, não surta efeito em animais investigados nos estudos experimentais, não necessariamente tal modelo deva ser invalidado. Isso porque, nesse caso, o resultado poderia ser interpretado como marcador de heterogeneidade diagnóstica ou farmacológica da doença. Contudo, se este mesmo modelo estabelece a efetividade de uma droga que se sabe ser clinicamente ineficaz em casos clínicos, isso pode indicar apenas que o instrumento de medição é muito rudimentar; e assim, é possível que uma resposta "falso-positiva" seja eliminada por uma análise comportamental mais detalhada.

Estabelecidas as considerações sobre os critérios de validade preditiva, Sagvolden (2000) afirma que as previsões mais marcantes do modelo SHR atualmente são encontradas no nível comportamental em termos do curso de desenvolvimento da impulsividade, hiperatividade e da atenção sustentada. O autor afirma que, também, os modelos com ratos SHR estariam coerentes com as hipóteses etiológicas para o transtorno, na medida em que confirmam o envolvimento de sistemas hipofuncionantes de dopamina e uma sensibilidade comportamental a um menor atraso do gradiente de reforço.

Ainda em relação à validade preditiva, há uma ampla gama de estudos demonstrando a efetividade de um tratamento com metilfenidato para melhora dos sintomas comportamentais dos SHR. Um tratamento com metilfenidato tem sido discutido como capaz de reverter o déficit atencional (de la Pena et al., 2010; Cheng & Li 2013; Hong et al., 2010), reduzir o comportamento impulsivo (Yoon, et al., 2013) e aumentar a capacidade mnemônica dos SHR (Guo et al., 2012; Pires et al., 2010). Entretanto, em relação à hiperatividade, há divergências na literatura sobre os efeitos do tratamento com este fármaco. Enquanto alguns autores reportaram redução da atividade locomotora dos animais após o uso da medicação (Kim et al,

2011; Hong, et al., 2010) outros demonstraram aumento da hiperatividade (Chelaru, Yang, e Dafny, 2012). Desse modo, mais estudos ainda são necessários para que se confirme a validade preditiva dos modelos animais com SHR como um modelo de TDAH.

Validade de Construto

A validade de constructo significa que um resultado é baseado em uma racionalidade teórica sólida. A aplicação deste critério a modelos animais pressupõe que é possível construir teorias de psicopatologia aplicáveis a espécies não humanas. Segundo Nestler e Hyman (2010):

Na situação ideal, os pesquisadores alcançariam validade de construção recriando em um animal os processos etiológicos que causam uma doença em humanos e, assim, replicam características neurais e comportamentais da doença. (p. 1162)

Assim sendo validade de construto significa que o modelo está em conformidade com uma base fisiopatológica estabelecida ou hipotética do distúrbio. Segundo Sontag, Tucha, Walitza e Lange “Um distúrbio no sistema fronto-estriato-cerebelar foi postulado no TDAH.” (2010, p.5). Desta maneira se um animal que mostra hiperatividade devido a alterações neste sistema ele tem validade de construção. A validade de construto é mais importante do que a validade de face, porque é certa estrutura teórica que conecta os sintomas comportamentais à doença modelada.

Em princípio, portanto, os aspectos subjetivos da psicopatologia não podem ser modelados em animais. No entanto, as disfunções cognitivas e comportamentais subjacentes à experiência podem ser modeladas.

Nessa perspectiva, a demonstração da validade de construto requer duas coisas. (i). Em primeiro lugar, deve ser estabelecido que os construtos homólogos estejam sendo estudados em animais e pessoas. Isso pressupõe que tanto o modelo quanto o distúrbio foram suficientemente estudados para fazer uma interpretação inequívoca das mudanças cognitivas envolvidas. (ii). Em segundo lugar, deve ser mostrado que uma mudança no nível do construto que está sendo modelado é de fato central para a desordem (Willner, 1991). Isto coloca uma alta prioridade no estudo da psicologia dos transtornos mentais nas pessoas, como pré-condição para avaliar a validade de construto dos modelos animais. Pode parecer que a validade de constructo é simplesmente uma versão mais refinada da validade aparente, mas esse não é o caso. A validade de constructo não requer similaridade superficial que pode, de fato, estar ausente. Exige, no entanto, a demonstração de homologia – os mesmos construtos

teóricos devem ser aplicáveis nos dois casos – e uma justificativa empiricamente suportada para acreditar que o construto em questão é fundamental para o transtorno, em vez de um epifenômeno. Estes são critérios bastante rigorosos; e é duvidoso que algum modelo animal possa satisfazê-los completamente.

Muitos autores argumentam que a validade de construto é a mais desafiadora, principalmente devido às grandes diferenças na complexidade do sistema nervoso central entre humanos e roedores. Além disso, apesar dos grandes avanços no estudo da fisiopatologia do TDAH nos últimos anos, não há uma teoria que seja capaz de unificar todos os achados reportados em estudos clínicos. E, como previamente mencionado, sabe-se que a apresentação fenotípica do transtorno é bastante heterogênea, o que possivelmente se reflete em mecanismos fisiopatológicos também heterogêneos.

Apesar de tais dificuldades, estudos realizados com os SHR foram capazes de demonstrar mecanismos fisiopatológicos potencialmente correlacionados às alterações comportamentais dessa raça. As evidências validadoras do construto dos SHR's provêm principalmente das seguintes linhas de investigação: 1) neurotransmissão dopaminérgica; 2) neurotransmissão glutamatérgica e noradrenérgica; e 3) análise genética.

Diversos estudos foram desenvolvidos com o intuito de investigar a neurotransmissão dopaminérgica nos SHR. Isso se deve principalmente ao fato de que há evidências de déficits dopaminérgicos em pacientes com TDAH (Volkow et al, 2007), sendo o principal tratamento farmacológico para o transtorno o metilfenidato, um agonista dopaminérgico.

Tem sido demonstrado, por exemplo, que os SHR apresentam menor liberação de DA (Dopamina) na fenda sináptica em resposta à despolarização neuronal causada tanto por estímulos elétricos quanto por exposições a altas concentrações extracelulares de potássio (K⁺), quando comparados aos WKY (Miller et al., 2012). Evidências indicam que este déficit na liberação de DA está relacionado à redução desse neurotransmissor em vesículas intracelulares (Russell et al., 1998). Essa redução, por sua vez, poderia estar sendo desencadeada por uma alteração na atividade da enzima monoamino oxidase B (MAOB), a qual catalisa a deaminação da DA (Cesura, e Pletscher, 1992), produzindo espécies reativas de oxigênio (Aluf et al., 2013). Há relatos na literatura que demonstram aumento da atividade desta enzima em tronco encefálico e medula espinhal dos SHR (Yasuhara et al., 1983), reforçando essa hipótese. Nesse sentido, Boix e Qiao (1998) observaram melhora da

impulsividade após administração de fármaco inibidor da MAO-B nos SHR, indicando que um aumento da atividade dessa enzima pode estar relacionado com as alterações comportamentais observadas na linhagem.

Há outra linha de investigação, que busca explicar a neurotransmissão dopaminérgica pouco efetiva nessa linhagem, estudando o papel dos DAT – uma proteína essencial na neurotransmissão dopaminérgica. Visto que a captação da DA é realizada em sua maior parte pela atividade desse transportador (Cass et al., 1993), uma das hipóteses para o déficit na neurotransmissão dopaminérgica nos SHR é uma maior atividade do DAT na fenda sináptica. Diversos estudos identificaram que SHR adultos apresentam maior expressão de DAT no córtex pré-frontal e estriado quando comparados aos WKY, com aumento da captação de DA nessas regiões. Também já foi demonstrado que a maior expressão de DAT é normalizada após um tratamento com metilfenidato (Miller et al., 2012) e também com cafeína (Pandolfo et al., 2013). Desta forma, a DA liberada na fenda sináptica após um potencial de ação pode não estar se ligando a seus receptores pós-sinápticos devido a uma rápida remoção pela alta atividade do DAT.

De modo interessante, observou-se que SHR jovens (3-6 semanas pós-natal) apresentam maior liberação de DA por neurônios cujos corpos celulares se encontram na substância negra (Warton, Howells, e Russell, 2009) e menor quantidade de DAT no estriado (Simchon, Weizman, e Rehavi, 2010) e mesencéfalo (Leo et al., 2003), quando comparados aos WKY. Dessa forma, hipotetiza-se que o aumento de DAT nos SHR adultos é um mecanismo compensatório devido ao excesso de DA no circuito mesoestriatal durante o desenvolvimento do sistema nervoso central, resultante de um hipofuncionamento dos receptores deste neurotransmissor.

Modelos Animais e sua relevância

Os modelos animais para o estudo de doenças humanas estão longe de atingir o nível de similaridade necessário para a replicação de determinados transtornos, contudo essas limitações são inerentes ao próprio significado da palavra “modelo”, que é uma simulação de um sistema real. Desta maneira muitas são as características que devem ser consideradas para a validação de um modelo animal de determinado transtorno, como pudemos ver anteriormente.

Considerando se tratar de espécies diferentes é óbvio que nenhum modelo único reproduz todos os aspectos de um transtorno humano. No entanto, esses modelos animais

possuem qualidades que acabam por compensar as perdas inerentes relativas a simular algo. Assim como considerado por Hajishengallis, Lamont, Graves (2015) os benefícios dos modelos são:

Primeiro, as relações de causa e efeito podem ser testadas conclusivamente em modelos animais, mas são difíceis de provar em estudos em humanos. Além disso, os resultados de estudos em animais fornecem informações iniciais sobre a segurança e eficácia potencial de novos compostos terapêuticos. (p. 229)

Outro autor corrobora com essa visão, ao falar sobre a importância de modelos animais na psiquiatria. Andreatini (2002 p. 164) elenca três objetivos para se utilizar modelos animais: a) iniciar a avaliação da segurança, tolerabilidade e possível eficácia de novas drogas; b) estudar o mecanismo de ação de psicofármacos; c) auxiliar na elucidação dos mecanismos neurobiológicos dos transtornos mentais. ”

Dessa maneira podemos considerar que apesar de apresentarem limitações, os modelos animais fornecem subsídios importantes para a compreensão de determinados transtornos. De maneira sucinta, os modelos animais representam um ponto em um espectro de sistemas que compõe o estudo de transtornos e a subsequente criação de tratamentos clinicamente válidos para humanos, sejam eles farmacológicos ou comportamentais.

Dentro da Análise do Comportamento muitos autores contemporâneos justificam o uso de animais, baseados na importância destes modelos para o desenvolvimento de princípios comportamentais que são comuns a muitas espécies. Essa relevância da experimentação animal para a compreensão do comportamento humano é ressaltada por Skinner (1953/2015 p.38) ao explicar que “Nós estudamos o comportamento dos animais porque é mais simples. Processos básicos são revelados mais facilmente e podem ser registrados por longos períodos de tempo”. É claro que a definição “simples” utilizada pelo autor não é muito específica, mas se considerarmos o texto como um todo extraímos que modelos animais são utilizados, pois podemos definir variáveis de forma mais fácil, seja por se apresentarem em menor número, seja por serem mais passíveis de controle como afirma o autor, já que temos maior controle sobre as variáveis ontogenéticas ou filogenéticas. Além disso, os processos comportamentais presentes nos modelos animais são mais básicos, considerando que não são permeados por variáveis culturais desconhecidas e incontroláveis, em certa medida, para os experimentadores.

Um aspecto central para o estudo de modelos animais é a infinidade de relações que podemos traçar entre o comportamento animal e humano. Contudo, um aspecto ainda mais relevante, é a ampliação do nosso entendimento acerca dos processos ou métodos por meio dos quais os dois são comparados. Todavia assim como disserta Lattal (2006 p. 2) “A despeito do seu papel central, tais processos têm sido frequentemente assumidos mais do que discutidos, e muito raramente avaliados.”

Considerando toda a importância dos estudos de modelos animais para a compreensão de aspectos do ser humano, a presente pesquisa conduziu uma revisão sistemática dos estudos que elegeram a pesquisa de modelo animal com os ratos SHR como meio para a compreensão do TDHA, a partir da utilização de procedimentos e conceitos da Análise do Comportamento. A pesquisa teve por objetivo 1) reconhecer as características comportamentais avaliadas nos modelos animais e sua semelhança (ou não) ao comportamento de humanos que recebem o diagnóstico, 2) os procedimentos comportamentais propostos para investigação e correção destes comportamentos, 3) avaliar criticamente os estudos a fim de identificar alternativas mais eficientes, caso existam. Manteve-se por foco, especialmente, discutir tendências na utilização de determinados procedimentos e se esses têm se revelado eficientes para correção dos comportamentos nomeados como de desatenção, impulsividade e hiperatividade, avaliando as implicações sugeridas para o tratamento do TDHA a partir destes resultados.

1. Método

1.1 Fontes

Para a busca dos estudos foram utilizadas bases de dados que continham os periódicos de Análise do Comportamento, nacionais e internacionais, que continham grande volume e diversidade no tema abordado. Além disso, delimitamos o período de busca para os últimos 20 anos, ou seja, de 1999 a 2019.

A busca de artigos foi, então, realizada nas seguintes bases de dados: PubMed – base de dados que reúne um número superior a 24 milhões de citações. Além disso, nesta base estão incluídos periódicos como *Journal of the Experimental Analysis of Behavior* e o *The Behavior Analyst*, considerados veículos de ampla divulgação de artigos em Análise do Comportamento.

PsycNET; possui mais de 4,3 milhões de produções científicas relacionadas a saúde mental. Esta base é gerida pela APA (*American Psychological Association*). Desta maneira foi possível obter em buscas artigos relacionados à área da Psicologia e Psiquiatria norte-americana.

SciELO: a SciELO é uma biblioteca eletrônica que abrange uma coleção selecionada de periódicos científicos nacionais. Essa conta com mais de 20 periódicos e mais de 600.000 referências.

1.2 Seleção de palavras-chave e critérios de inclusão/exclusão

A fim de identificar a palavra-chave que traria os resultados mais específicos para a presente pesquisa, uma primeira busca foi realizada com os seguintes termos: TDAH; ADHD; SHR; Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade; Attention Deficit Hyperactivity Disorder; ADHD+SHR; TDAH+SHR; ADHD + SHR + Behavior Analysis; ADHD + Animal Model; TDAH + Modelo Animal; TDAH + SHR + Análise do Comportamento.

A partir dos resultados dessas buscas foi possível perceber que determinados termos, por serem amplos, acabam resultando em um número muito grande de artigos e que não tem relação com a Análise do Comportamento. Assim sendo, os termos que resultaram em artigos que tinham maior relação com o tema da presente pesquisa foram: ADHD + SHR + Behavior Analysis; TDAH + SHR + Análise do Comportamento.

Visando a inclusão e a exclusão de artigos, a busca foi realizada usando a seguinte sistematização: primeiramente foram analisados se os termos acima descritos faziam parte dos títulos das pesquisas. Caso os termos não fossem encontrados no título, eram avaliadas suas palavras-chave e, por fim, foram considerados seus respectivos resumos. Foram excluídos os artigos que não apresentassem os termos citados em nenhuma das partes indicadas, assim como aqueles que não tiveram no título, resumo ou nas palavras chaves a indicação de 1) uso de ratos SHR como sujeitos da pesquisa, 2) uso de conceitos da Análise do Comportamento (reforçamento, extinção, discriminação, etc.) relacionados aos procedimentos e aos processos comportamentais investigados e 3) não se tratarem de pesquisas experimentais, identificadas a partir da descrição de procedimentos de manipulação de variáveis como parte do delineamento metodológico do estudo.

1.3 Seleção e organização das informações

Após aplicados os critérios de inclusão e exclusão, todos os artigos selecionados foram lidos integralmente, e categorizados como tendo interesse em:

Intervenção Comportamental – Prevenção ou intervenção sobre os comportamentos descritos como de desatenção, impulsividade e hiperatividade em animais, a partir da manipulação de variáveis ambientais;

Intervenção Medicamentosa – Alteração dos comportamentos relacionados ao TDAH a partir da manipulação farmacológica;

Intervenção Medicamentosa e Comportamental (Mista) – Promover modificações no comportamento dos sujeitos utilizando tanto intervenções medicamentosas quanto comportamentais.

Validação de modelo animal – Investigação da validade do modelo a partir da comparação dos efeitos da introdução de diferentes variáveis sobre o comportamento de ratos SHR e de outras raças ou gênero de animais.

Para cumprir com os objetivos da presente revisão, os artigos lidos foram, então, categorizados conforme indicado na Tabela 1:

Tabela 1

Modelo de Tabela de categorias de análise.

Autores	Titulo	Ano	Objetivo	Comportamento-alvo	Tarefa-alvo
Sujeito	Grupo controle	Proposta de intervenção	Resultados	Limites	Futuras Direções

Os dados extraídos dos artigos foram incluídos nas colunas descritas na Tabela 1 conforme os seguintes critérios:

Título: transcreveu o título do artigo na íntegra.

Autores: identificou todos os autores que participaram do artigo analisado.

Ano: descreveu o ano em que o artigo foi publicado.

Periódico: transcreveu o nome dos periódicos em que o artigo foi publicado.

Objetivo: identificou o objetivo do estudo, conforme apresentado por seus autores.

Comportamento-alvo: reuniu informações quanto à classe de comportamentos investigados nos estudos, e sua correspondência com a tríade sintomatológica do TDHA estabelecida na literatura (Desatenção; Impulsividade; Hipercinética).

Tarefa-alvo: dividiu os artigos em relação aos procedimentos utilizados durante a investigação experimental (Esquemas concorrentes, extinção, SS/LL etc.) e seu propósito na investigação.

Sujeito: indicou a raça do sujeito experimental utilizado (Winstar (WIS); Winstar Kyoto (WKY); SHR; Sprague Dawley (SD)), caso utilizassem outra raça além do SHR.

Grupo Controle: assim como na anterior estabeleceu o tipo de sujeito utilizado como grupo controle (SHR; WKY; WIS; SD), quando indicado no estudo.

Resultados: foram descritos brevemente os principais resultados obtidos em cada pesquisa analisada.

Limites: descreveu os limites metodológicos ressaltados nos artigos, conforme indicado pelos autores.

Futuras direções de Pesquisa: elencou indicações de futuros rumos de pesquisa conforme sinalizados pelos autores.

1.4 Teste de fidedignidade

O teste de fidedignidade foi realizado por um interavaliador treinado que classificou 30% dos artigos tomados como documentos, considerando o interesse da pesquisa e o comportamento da tríade em a pesquisa se encaixa. A concordância no teste de fidedignidade foi calculada dividindo-se o número total de concordâncias entre as observadoras pela soma das discordâncias e concordâncias e multiplicando-se o resultado por 100. Um total de quatro

artigos foram selecionados de maneira semirandômica e classificados, como resultado do teste de fidedignidade foi obtido um total de 87,5% de concordância.

2. Resultados

Os resultados apresentados referem-se inicialmente à distribuição dos trabalhos de experimentação animal sobre TDHA identificados na presente busca.

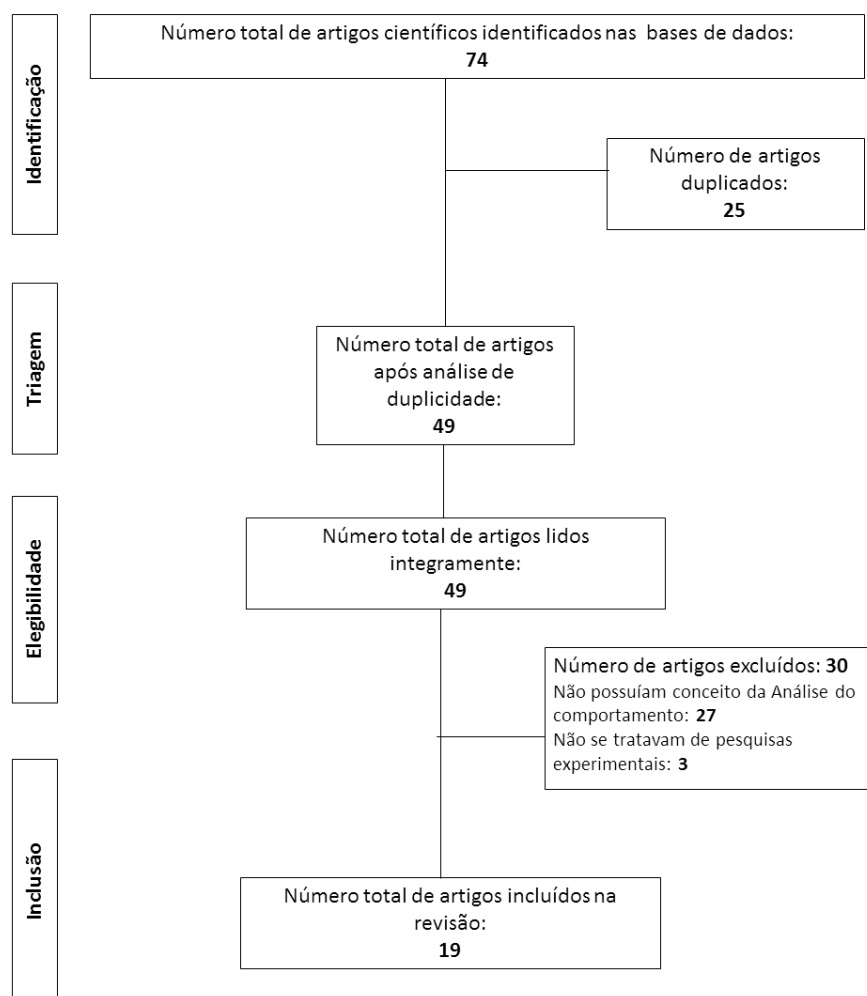


Figura 1. Fluxograma com as diferentes fases da revisão sistemática.

A Figura 1 apresenta os resultados das diferentes etapas conduzidas para seleção de artigos da presente revisão. A primeira informação a ser destacada trata da escassez de artigos obtidos a partir das bases de dados escolhidas, que retornou apenas 74 artigos que atenderam os critérios estipulados, estando 25 deles duplicados nas duas bases. Como resultado desta primeira exclusão de artigos duplicados, restaram 49 artigos, os quais foram lidos integralmente na tentativa de identificar se atendiam aos critérios de

inclusão estipulados, resultando na exclusão de outros 30 artigos, sendo que 27 deles não apresentavam conceitos relativos à Análise do Comportamento e outros três não se tratavam de pesquisas experimentais. Por fim, 19 artigos atenderam aos critérios de inclusão e foram analisados no presente trabalho.

A partir dos artigos selecionados foi possível identificar a distribuição das publicações de artigos que utilizaram ratos espontaneamente hipertensivos (SHR) como sujeitos em pesquisas de modelo animal de TDAH, conforme indicado na Figura 2. Se atentarmos à curva, nota-se que, considerando o período investigado, a produção começa com um jorro entre 2004 e 2005 que somam um total de cinco artigos produzidos neste período. No ano seguinte a produção no tema desacelera culminando em uma pausa de produção em 2006 e a curva volta a acelerar no ano de 2007, mantendo aceleração acentuada até 2009, acumulando uma produção de 13 artigos. No período que compreende 2009 a 2010 ocorre uma pausa na produção seguida por uma nova aceleração no período entre 2010 e 2012, que somam mais dois artigos. Novamente é possível notar um período de pausa entre 2012 e 2013 seguido por um período de produção que corresponde ao jorro na curva acumulada de 2013 a 2017, no qual outros quatro artigos foram produzidos. No período final, entre 2017 e 2019, uma nova pausa ocorre desta forma não é possível ver novas produções.

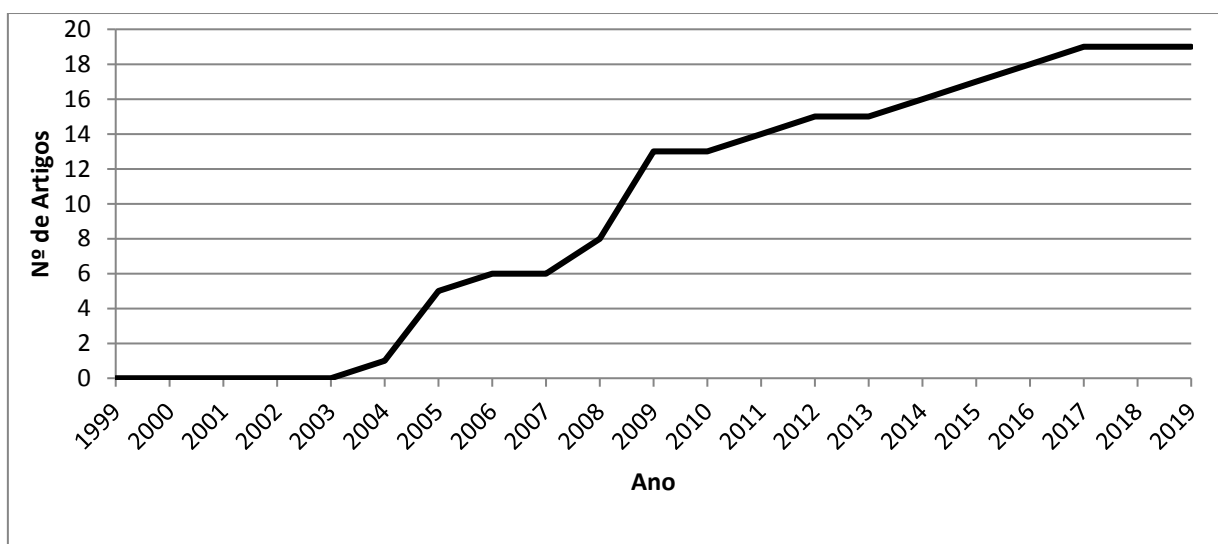


Figura 2. Número acumulado de artigos em relação aos anos.

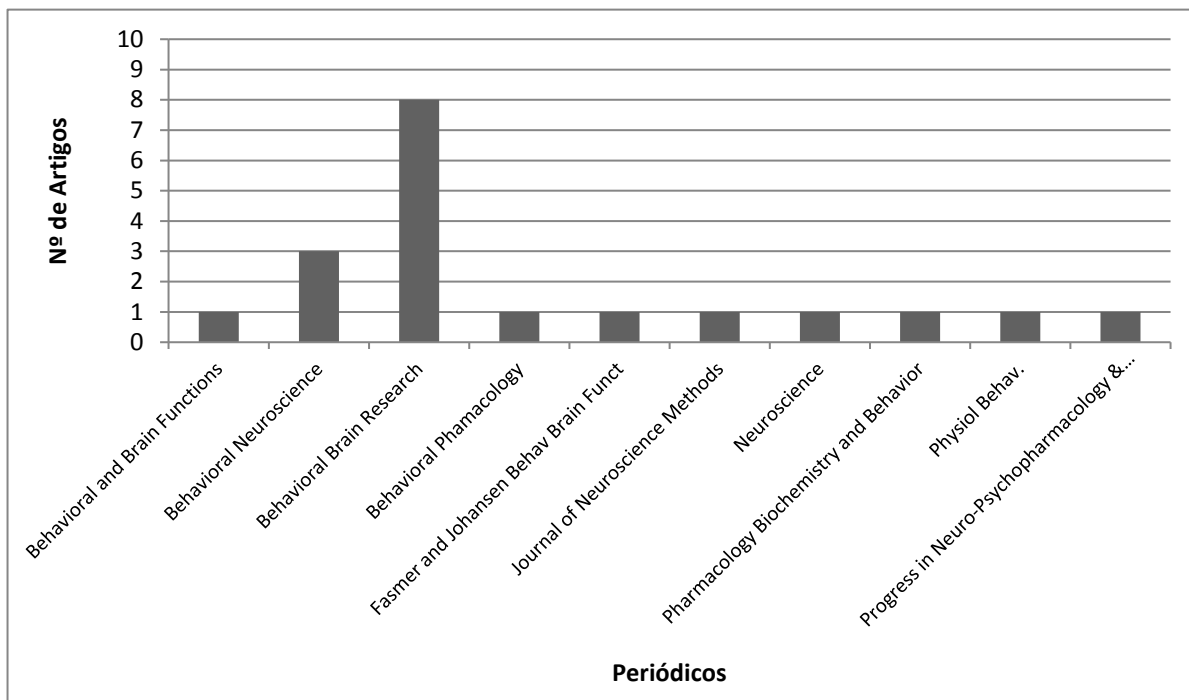


Figura 3. Número total de artigos produzidos em cada periódico no período total de busca.

Uma análise da Figura 3 revela que a publicação esteve pulverizada entre dez diferentes periódicos, havendo maior concentração de artigos nos periódicos Behavioral Neuroscience e o Behavioral Brain Research que apresentaram respectivamente três e oito artigos. Ambos os periódicos que retornaram maior número de resultados têm como objetivo trazer bases empíricas de como bases neuronais podem impactar no comportamento e vice-versa.

Ao observarmos a Figura 4 podemos notar que as pesquisas que tinham por foco a intervenção comportamental contam com quatro artigos no total, enquanto aquelas que tiveram o objetivo da validação de modelo aparecem com o total de nove artigos. Já aquelas que visaram uma intervenção apenas medicamentosa somam três artigos no total. Finalmente, as pesquisas que tiveram por objetivo tanto uma intervenção comportamental quanto medicamentosa aparecem como intervenção mista somando três artigos no total.

Uma interpretação dos resultados encontrados parece, assim, sugerir que o número superior de pesquisas interessadas em validar o modelo animal represente o investimento da área em reunir evidências de que os estudos experimentais mimetizem as características do TDHA, cumprindo com os critérios que atestem ser esta uma alternativa válida de produção de conhecimento sobre o transtorno. Nota-se também uma preocupação em identificar estratégias de intervenção para o transtorno a partir de procedimentos comportamentais ou do uso de fármacos, sendo os resultados dessas pesquisas relevantes por justificarem ou desaconselharem futuras práticas aplicadas.

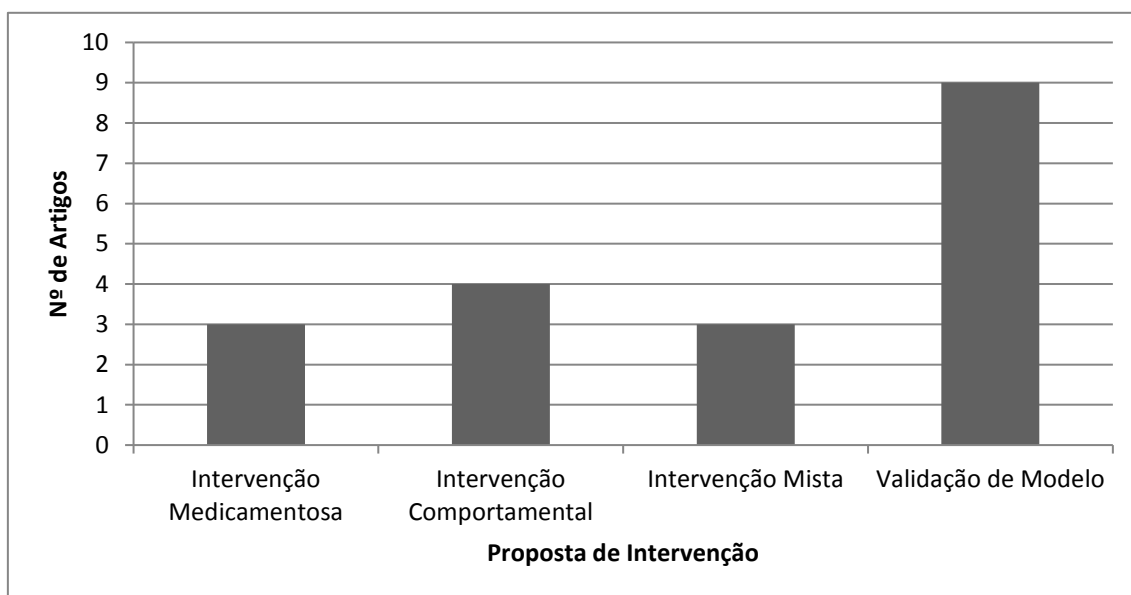


Figura 4. Número total de artigos em cada categoria considerando a proposta do estudo.

A Figura 5 indica o número total de artigos que utilizaram diferentes raças de rato como grupo controle em pesquisas com o SHR como sujeito experimental. Assim, podemos notar uma maior tendência no uso do rato Wistar Kyoto (dez artigos) em relação ao rato Wistar (cinco artigos), sendo ainda observados três artigos que utilizaram ambas as raças de roedores como grupo controle. Por fim, nota-se que apenas uma pesquisa propôs um delineamento de sujeito único, e não delineamento de grupo como estratégia de investigação. Por essa razão, o estudo recebeu a notificação de “Ausente” na Figura 5, que ilustra o uso das diferentes raças de animais controle.

A maior escolha pelo rato Wistar Kyoto como parte do grupo controle deve-se, provavelmente, ao fato de que o rato SHR resulta do cruzamento de ratos Wistar Kyoto hipertensivos, o que deu origem a essa cepa modificada. Dessa forma, a similaridade

genética entre as raças parece vir sendo considerada na literatura pesquisada, sendo a raça Kyoto atualmente considerada como mais indicada para compor o grupo controle.

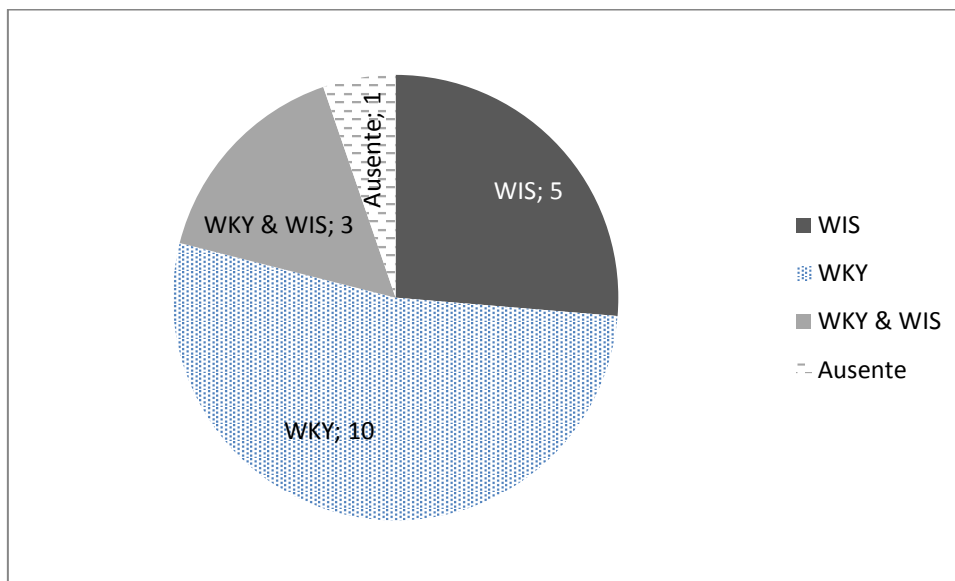


Figura 5 – Número total de artigos que utilizaram cada raça, no grupo controle.

A Figura 6 indica, por sua vez, o número total de artigos que utilizaram ratos SHR de diferentes sexos como sujeitos experimentais, sendo possível notar uma predileção pelo uso de ratos machos – considerando que um total de 14 artigos utilizou exclusivamente ratos machos, em comparação com apenas um artigo que utilizou exclusivamente fêmeas. Somam-se a esses outros quatro artigos que utilizaram tanto machos como fêmeas.

O maior número de estudos que avaliaram o comportamento dos machos parece respeitar os dados acerca da incidência aumentada de TDAH em homens. Em uma pesquisa acerca da prevalência do transtorno em escolas de Santa Catarina, Poeta e Neto (2004) identificaram que a distribuição do TDHA se deu em número significativamente maior em meninos com TDAH (7,29%) do que em meninas (2,45%). Outros estudos confirmam, também, maior prevalência do TDAH no gênero masculino (Vasconcelos, Werner, Malheiros, Lima, Santos, Barbosa, 2003; Possa Spanemberg, Guardiola, 2005; Brown et al, 2001) com razões entre os gêneros masculino e feminino de 9:1 e de 4:1.

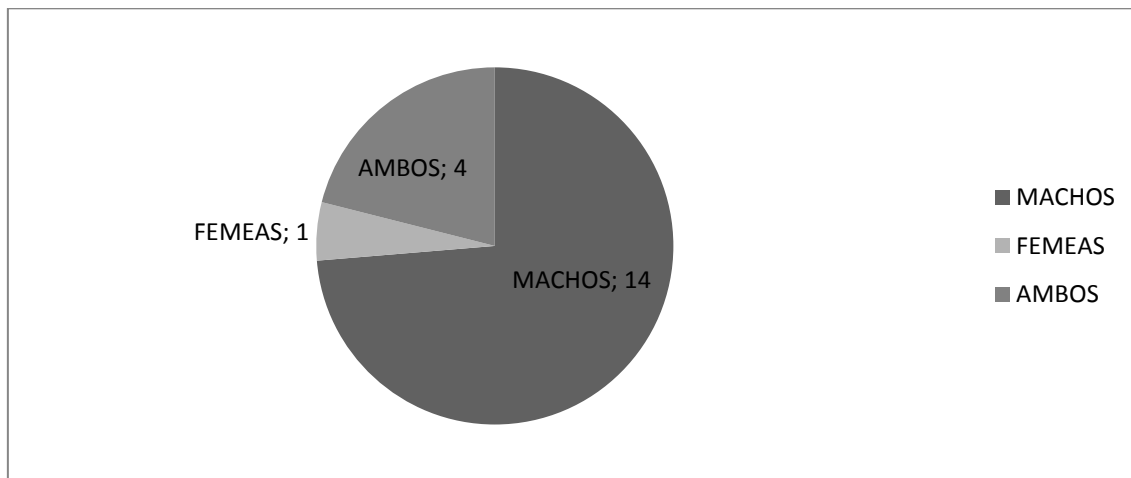


Figura 6 – Número total de artigos que utilizaram cada sexo, do rato SHR, no grupo experimental.

Segue-se agora uma análise dos estudos selecionados, conforme seu interesse na investigação ou intervenção em diferentes comportamentos do rato SHR que mimetizam a chamada tríade sintomatológica do TDHA (impulsividade, desatenção e hiperatividade).

A Figura 7 permite identificar um conjunto de seis estudos que estiveram concentrados em investigar aspectos da chamada impulsividade, oito de desatenção e 11 de hiperatividade. Vale ressaltar que os artigos que tinham como foco a investigação de dois ou mais comportamentos da tríade foram contados duas vezes e, por essa razão, a soma de artigos dispostos na figura excede o total de 19 documentos selecionados na presente revisão.

Os dados foram representados na Figura 7 de forma a sinalizar o número total de artigos que investigou cada uma das características comportamentais que compõem a tríade sintomatológica do TDHA, e quantos artigos teriam investigado mais de uma característica comportamental do transtorno. Nota-se, assim, que dos oito artigos da categoria desatenção dois também foram computados na categoria impulsividade e hiperatividade e outros dois foram computados tanto na categoria de desatenção quanto em hiperatividade.

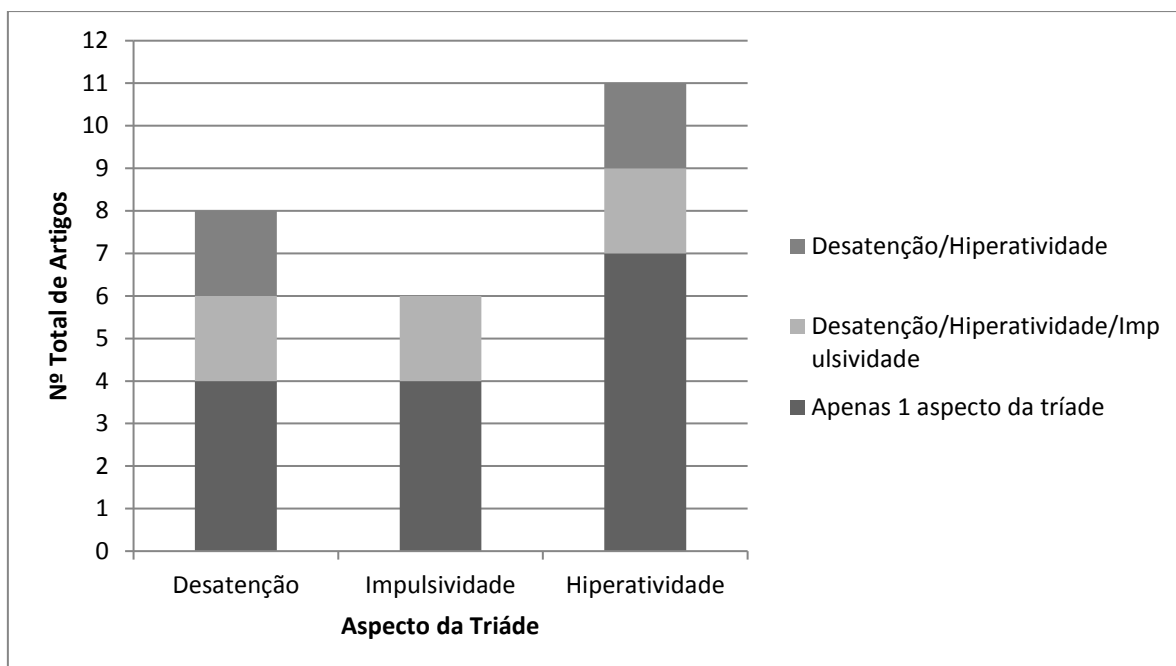


Figura 7 – Número total de artigos em cada aspecto da tríade sintomatológica do TDAH.

Uma análise da Figura 7 revela que um maior número de investigações concentra-se em avaliar características de hiperatividade, seguidas por desatenção e impulsividade. Para cada conjunto de estudos que investigou os comportamentos característicos da tríade, foi identificado o interesse da investigação como sendo de proposição de medidas terapêuticas (comportamentais ou medicamentosas), ou validação do modelo animal, discutidos em subtítulos específicos. Nos diferentes subtítulos foram brevemente apresentadas as estratégias metodológicas utilizadas nos estudos e os resultados obtidos, conforme pode-se acompanhar a seguir.

Os artigos serão analisados a partir de sua relação com os comportamentos característicos da tríade sintomatológica do TDHA, sendo inicialmente discutidos aqueles interessados na avaliação da chamada desatenção, seguidos pela análise da impulsividade e hiperatividade.

2.1 Análise De Estudos Interessados Na Investigação Da Desatenção

Na Tabela 2 estão descritos os artigos selecionados como documento na presente pesquisa que focaram na intervenção ou validação do modelo animal com ratos SHR para investigação da chamada desatenção. Considerando a Tabela 2, podemos atentar

que oito dos 19 artigos selecionados tiveram esse interesse, sendo que quatro artigos focaram na validação de modelo animal para investigação da desatenção, (Bayless, Perez e Daniel, 2015; Bucci et al 2011; Jensen et al, 2009; Pardey, Homewood, Taylor e Cornish. 2009), enquanto outros quatro preocuparam-se em avaliar os efeitos de diferentes propostas de prevenção/intervenção sobre o comportamento desatento. Dentre os artigos que investigaram estratégias de prevenção/intervenção, dois realizaram uma intervenção comportamental (Pamplona, Pandolfo, Savoldi, Prediger e Takahashi, 2009; Hopkins, Sharma, Evans & Bucci, 2009), um fez uma intervenção mista (Robinson & Bucci, 2014) e um realizou uma intervenção medicamentosa para recuperação do comportamento nomeado como desatento (Jentsch, 2005). Uma análise inicial versará sobre os estudos que propuseram medidas de prevenção/intervenção, seguida pela análise dos estudos que se propuseram a validar o uso de ratos SHR nos modelos animais sobre o transtorno.

2.1.1 Estudos de intervenção sobre o comportamento de desatenção

Dentre os artigos interessados na proposição de medidas de prevenção ou intervenção do comportamento de desatenção, um utilizou enriquecimento ambiental como medida de prevenção ao desenvolvimento do comportamento de desatenção (Pamplona, Pandolfo, Savoldi, Prediger e Takahashi, 2009), enquanto outro utilizou de exercício físico como estratégia de intervenção sobre o comportamento desatento (Hopkins, Sharma, Evans & Bucci, 2009). Exercício físico foi também somado ao uso do medicamento metilfenidato (MPH) como estratégia terapêutica para recuperação da desatenção (Robinson e Bucci, 2014) sendo também avaliado o uso isolado de guanfexina como tratamento medicamentoso com essa finalidade.

Nos estudos citados, a resposta de atenção foi avaliada a partir de diferentes tarefas que envolviam a apresentação de estímulos como luzes piscantes, presença de objetos ou de animais desconhecidos. Durante as tarefas eram avaliados os comportamentos dos ratos SHR e controles frente às luzes (orientação incondicionada e condicionada); a taxa de emissão de respostas quando as luzes sinalizavam diferentes disponibilidades de reforço; a persistência do comportamento na ausência das luzes ou de objetos que, no passado, estiveram presentes na ocasião do reforço (plataforma de

água, por exemplo), e respostas de interação social e exploração de objetos. Uma análise cuidadosa dos procedimentos utilizados pode ser acompanhada na Tabela 2.

No único estudo que promoveu estratégias de prevenção ao desenvolvimento do comportamento de desatenção, Pamplona, Pandolfo, Savoldi, Prediger e Takahashi, (2009) compararam o desempenho de dois grupos de ratos (SHR e WIS) criados em ambientes enriquecidos (roda de exercício, abrigo de madeira e pequenos brinquedos coloridos) ou ambiente padrão durante múltiplas tarefas, como estratégia para avaliar o efeito do enriquecimento ambiental precoce sobre o comportamento. O enriquecimento foi providenciado entre o 21º aos 90º dias de vida do animal, período considerado de amadurecimento dos ratos da infância à vida adulta. Uma das tarefas utilizadas para avaliar o comportamento desatento foi realizada em um labirinto de água, no qual os ratos foram colocados em um tanque preenchido de água e deveriam direcionar-se para uma plataforma. Na sessão de teste, a plataforma era removida e o tempo gasto no quadrante em que a plataforma se localizava anteriormente era calculado, o que foi considerado pelos autores como medida de memorização do rato. O teste foi realizado considerando a hipótese de que ratos SHR podem facilmente ficar sob controle de estímulos irrelevantes durante a realização de tarefas, o que afetaria seu desempenho nessa atividade.

Os resultados do estudo indicaram que o desempenho de ratos SHR criados em ambiente enriquecido (EE) foi melhor do que daqueles criados em ambiente padrão (SE), já que os primeiros apresentaram maior porcentagem de tempo gasto no quadrante em que a plataforma se localizava anteriormente. O mesmo não ocorreu na comparação dos ratos WIS do ambiente enriquecido e padrão, não apresentando diferenças na porcentagem de tempo gasto no quadrante da plataforma. Outra forma de medida foi a latência de escapada, que é o tempo que os ratos demoram para localizar a plataforma de na água. Não houve diferença entre os ratos WIS na latência de escapada. Se compararmos os ratos SHR do ambiente padrão e do ambiente enriquecido, percebemos que o primeiro apresenta uma latência de escapada significativamente maior do que o criado em ambiente enriquecido. Da mesma forma, ao compararmos os ratos SHR e WIS criados em ambiente padrão, há diferença significativa na latência de escapada, já que a latência de escapada, nas primeiras três tentativas, é significativamente maior nos SHR do que nos ratos WIS. O estudo também avaliou a diferença no desempenho de

ratos criados ou não nos ambientes enriquecidos durante tarefas de interação social e de interação com um novo objeto. Na tarefa de interação social, era avaliado o tempo gasto em duas ocasiões por ratos adultos na investigação de um novo rato (farejando, limpando ou tocando o animal), sendo esperada uma redução no tempo de investigação durante a segunda exposição em comparação à primeira.

Dentre os resultados obtidos pelos autores, consta que os ratos criados no ambiente enriquecido emitiram menores taxa do comportamento de investigação na segunda exposição à presença do rato jovem, considerando, assim, evidência de que o enriquecimento preveniria o comprometimento da memória social nos ratos SHR, o que não foi observado entre os ratos SHR criados em ambientes não enriquecidos, que continuaram a apresentar quantidades altas de tempo envolvidas no comportamento de exploração, que se mantiveram estáveis ao longo do teste. Já os ratos WIS de ambiente padrão e enriquecido emitiram taxas semelhantes do comportamento de investigação. Por fim ao compararmos os ratos SHR de ambiente enriquecido com os ratos WIS, percebemos novamente que não há diferença significativa entre eles, contudo os SHR de ambiente padrão emitiram significativamente mais comportamento de investigação do que os grupos anteriores.

A tarefa de reconhecimento de objeto, por sua vez, consistia de três fases. A primeira era uma fase de habituação na qual os sujeitos exploravam o campo aberto por determinado tempo. Na segunda, considerada como fase de amostra, dois objetos idênticos (A1 e A2) eram colocados em cantos opostos do campo aberto e, em seguida, os objetos A1 e A2 eram substituídos por uma cópia idêntica do objeto familiar (A3) e um novo objeto (B) por um determinado tempo de exploração, o que era chamado de fase de discriminação. Foram, então, consideradas as seguintes medidas: tempo total de exploração (A1 + A2) na fase amostral e índice de discriminação $(B - A3 / B + A3)$ na fase de discriminação. Assim altas taxas de exploração e baixas taxas de discriminação seriam indicativas de desatenção. Como resultados, os autores relataram que a taxa de exploração na fase de amostra foi reduzida no grupo criado em ambiente enriquecido em ambas as raças. Já ao que cerne a fase de discriminação o grupo SHR criado em ambiente enriquecido apresentou melhores índice de discriminação do que animais criados em ambientes não enriquecidos, o que não foi observado entre ratos WIS, para os quais o enriquecimento ambiental não parece ter determinado melhores índices de

discriminação. Ao compararmos os ratos WIS com os SHR, notamos que não há diferença entre os SHR de ambiente enriquecido e os ratos WIS de ambos ambientes, contudo os ratos SHR de ambiente padrão apresentam índices de discriminação significativamente inferiores a todos os grupos anteriores.

Uma síntese dos resultados de Pamplona et al (2009) parecem indicar que o enriquecimento ambiental poderia ser considerado como uma estratégia de prevenção/intervenção eficaz sobre o componente desatento, sugerindo a eficácia de estratégias não medicamentosas e relativamente mais simples na intervenção sobre o TDHA, que podem ser ampla e precocemente utilizadas.

Nos estudos que utilizaram de exercício físico como medida de intervenção, um utilizou a atividade física isolada (Hopkins et al, 2009) e outro combinada com o uso de medicamentos (Robinson & Bucci, 2014) como estratégia para recuperação do comportamento de desatenção.

Quando o exercício foi utilizado isoladamente (Hopkins et al, 2009), o desempenho de ratos SHR e controle de diferentes sexos, submetidos ou não a exercícios, foi avaliado em tarefas que envolviam a observação de respostas de orientação e de discriminação simples. Para tanto foram comparados grupos de 18 SHR's machos e 16 SHR's fêmeas que se exercitaram; e 19 SHR's machos, 16 SHR's fêmeas, nove WKY macho e dez WKY fêmeas de um grupo que não se exercitou. Outros oito ratos foram utilizados apenas nos procedimentos de interação social.

Sensores óticos foram instalados na caixa para medir o comportamento de orientação incondicional dos ratos (definido como erguer-se nas patas traseiras com as duas patas dianteiras fora do chão) e para medir o comportamento de visita ao alimentador.

Durante o estudo, os ratos do grupo que se exercitou tinham disponível 24h de acesso à roda de exercício durante duas semanas, enquanto o outro grupo não. Vale ressaltar que quatro ratos compartilhavam simultaneamente a mesma roda, não sendo possível saber a distância exata que cada rato percorria, impedindo a análise estatística dos dados do exercício físico, além adicionar uma variável estranha ao experimento.

Após serem expostos à roda de exercício e terem seus pesos estabilizados em 85% devido à privação alimentar, os ratos do grupo de exercícios eram expostos a uma tarefa que foi chamada de aprendizagem associativa, que consistiu especificamente de um dia de pré-condicionamento, no qual os ratos receberam 12 apresentações de luz (10 s cada), em que o responder não era reforçado durante uma sessão de 32 minutos. A cada tentativa, os pesquisadores avaliavam a resposta incondicional de orientação às luzes, sendo os dados combinados em dois blocos, em que foram calculadas a média de tempo entre as tentativas 1 a 6 e as tentativas 7 a 12, sendo esperada uma habituação da resposta orientadora incondicional dos animais ao longo dos blocos.

Durante oito sessões diárias subsequentes uma tarefa de discriminação de estímulos foi planejada, sendo os animais avaliados em uma atividade que exigia a resposta de focinhar o alimentador diante da presença das luzes acesas por 10s, o que era seguido pela entrega de duas pelotas de alimento. A resposta de focinhar na ausência das luzes era considerada como erro, sendo seguida por extinção. Durante o período extinção a luz da caixa era apagada e as respostas não geravam consequências.

Após a conclusão do procedimento de aprendizagem associativa, um subconjunto de ratos SHR e controle, com e sem exercícios, recebeu acesso livre a comida e água por cinco dias antes de participar de uma tarefa de interação social, no qual um rato alvo (rato WKY desconhecido do mesmo sexo) foi colocado no aparato cilíndrico por um intervalo de 10 minutos, sendo avaliado o comportamento de exploração dos animais ao novo rato. A principal medida de interação social foi o número de vezes que o rato experimental se aproximou e cheirou dentro de um dos orifícios no cilindro que continha o rato alvo. A exploração de outras partes do cilindro (isto é, áreas sem orifícios) não foi contada como uma interação. As interações iniciadas pelos ratos WKY desconhecidos quando colocaram o nariz pelo orifício da frente não foram contadas, a menos que o rato experimental correspondesse à interação. Análises separadas foram realizadas para machos e fêmeas, já que as comparações planejadas pretendiam analisar diferenças de desempenho entre os sexos.

Como resultado das tarefas que envolviam a observação de respostas de orientação, fêmeas que se exercitaram emitiram o comportamento de orientação incondicionada (erguer-se nas patas traseiras) na presença de luzes em uma frequência

significativamente menor que as fêmeas SHR sem exercício, mas ainda assim maior que as fêmeas WKY que se exercitaram. A redução no comportamento de orientação seria desejável por indicar que os sujeitos estariam reagindo aos estímulos com familiaridade, o que impediria a emissão de respostas persistentes que pudessem competir com a realização de outras atividades.

Fêmeas SHR que não se exercitaram, por outro lado, emitiram mais comportamentos de orientação do que fêmeas WKY que não se exercitaram, demonstrando que o nível basal desse comportamento em ratas SHR seria naturalmente maior. Já em relação aos grupos de machos, os SHR's nos grupos com e sem exercícios emitiram mais o comportamento de orientação do que os ratos WKY machos em quaisquer das condições. O exercício físico não parece, assim, ter produzido um efeito significativo na redução do comportamento de orientação dos SHR's machos, evidenciando que essa forma de intervenções apresenta limitações que ainda não são claras.

Outro dado avaliado nesse estudo foi o comportamento condicionado de visita ao alimentador, ou seja, visitas ao alimentador apenas na presença da luz. Quando a luz foi combinada com apresentação do alimento, os ratos de todos os grupos exibiram um aumento no comportamento de visita ao alimentador durante a apresentação da luz à medida que o treinamento progredia. Análises posteriores indicaram que ratos WKY fêmeas exibiram melhor desempenho, com mais visitas ao alimentador frente ao estímulo visual, do que qualquer um dos dois grupos SHR fêmeas. Ainda, em relação ao comportamento de visitar o alimentador os dois grupos SHR, não foram significativamente diferentes entre si. Em relação aos machos, WKY exibiram mais comportamento de visita ao alimentador do que qualquer grupo de SHR's machos, enquanto os dois grupos SHR machos não diferiram entre si.

Os resultados da fase de interação social, por sua vez, indicam que SHR's fêmeas que não se exercitaram interagiram por mais tempo com o animal mantido no cilindro do que ratos SHR e WKY fêmeas que não se exercitaram. O grupo WKY e SHR fêmeas que se exercitaram, no entanto, não diferiram entre si. Em contraponto, foi possível notar um padrão comportamental diferente nos resultados dos ratos machos. Ambos os grupos de SHR's machos interagiram mais que os ratos WKY machos. Além

disso, não houve diferença significativa entre os SHR's machos que se exercitaram e os SHR's machos que não se exercitaram. Uma síntese dos resultados descritos parece indicar que embora o exercício físico possa ser uma intervenção potencialmente efetiva para intervir sobre o comportamento de fêmeas, o uso isolado da atividade física não parece suficiente para alterar o comportamento de machos, sugerindo que outras medidas devam ser planejadas e acopladas ao uso de exercícios como estratégia para ampliar os benefícios da intervenção.

Futuros estudos interessados em avaliar a desatenção com parte da tríade sintomatológica do chamado TDHA devem também atentar para seleção de sujeitos machos para composição de seus grupos experimentais, cujo comportamento de desatenção parece de maior severidade.

No estudo de Robinson e Bucci (2014) uso de exercícios físicos foi somado ao do medicamento Metilfenidato como forma de intervenção sobre o comportamento de desatenção, utilizando 147 fêmeas SHR e oito fêmeas WIS como sujeitos do estudo como sujeitos do estudo, sendo que as ratas WIS não se exercitaram.

Na primeira intervenção, o Metilfenidato foi isoladamente aplicado em quatro doses (0,015625, 0,03125, 0,0625 ou 0,125mg / kg), sendo seus efeitos comparados ao da aplicação de uma solução salina. Na segunda, o efeito do exercício físico foi isoladamente avaliado em grupos com diferentes tempos de acesso a uma roda de atividades (2, 5, 10 ou 21 dias de acesso a roda) comparado ao de um grupo que não se exercitou. Na terceira condição, uma intervenção combinada de exercício (dois ou dez dias de acesso a roda) e Metilfenidato (0,015625 ou 0,0625 mg / kg) foi planejada. Durante o estudo, o comportamento de desatenção foi avaliado durante tarefas de reconhecimento social e do comportamento de orientação.

Os resultados apresentados indicaram que na Fase 1, em que o Metilfenidato em diferentes doses ou uma solução salina eram aplicados nos animais, os ratos SHR que receberam o medicamento nas diferentes doses, com exceção da dose mais baixa (0,015625 mg) apresentaram redução no comportamento de cheirar os orifícios, o que não foi observado nos animais tratados com solução salina, que apresentaram maior taxa de comportamento social, já os ratos WIS apresentaram taxa significativamente menores de comportamentos que todos os grupos de SHR, exceto o de 0,125mg / kg. Na

tarefa de orientação os resultados se confirmam, já que SHR's tratados com solução salina emitiram mais comportamento de orientação do que todos os grupos tratados com as diferentes doses de medicamento (0,015625, 0,03125, 0,0625 ou 0,125mg / kg), com exceção do grupo que utilizou a dose 0,015625 mg / kg de MPH (dose mais baixa).

Na Fase 2, que avaliou o efeito isolado do acesso à roda de exercícios sobre o comportamento dos animais, a análise revelou que o grupo controle (WIS) que não se exercitou exibiu mais comportamento de orientação do que todos os outros grupos, com exceção do grupo que se exercitou menos de 2 dias. Além disso, ao considerarmos os resultados da tarefa de interação social, comparando os ratos SHR com o grupo controle diferenças significativas foram observadas entre o desempenho do grupo controle que não se exercitou e o grupo SHR que se exercitou por 21 dias, considerando que o ultimo apresentou uma taxa inferior do comportamento de interação.

Por fim, na Fase 3, não houve habituação do comportamento de orientação no grupo controle sem exercício, enquanto o grupo que se exercitou tratados com MPH diminuiu significativamente o comportamento de orientação. Por fim não houve diferenças significativas entre grupos em relação ao comportamento social, já que em ambos os grupos os ratos emitiram cerca de 20 comportamentos de interação (farejando, se limpando ou tocando o animal) ao longo dos dez minutos de sessão.

O uso isolado de medicamentos como proposta de intervenção sobre o comportamento de desatenção foi investigado, por sua vez, no estudo de Jentsch (2005). O estudo avaliou o desempenho de animais durante uma tarefa de discriminação, que avaliava o desempenho dos sujeitos frente a mudanças na localização de um estímulo discriminativo, sendo observado se o animal passava a focinhar o local indicado pela mudança na posição das luzes em um painel, o que seria interpretado como indicativo de atenção à tarefa (teste 5-CSRTT). Não focinhar nenhum local e focinhar um local diferente do estímulo discriminativo foi considerado como omissão ou erro, e focinhar o painel antes da presença do estímulo discriminativo foi considerado uma resposta prematura, indicativa de déficit no controle inibitório e sugestiva de impulsividade, que poderia competir com o comportamento de atenção.

No artigo de Jentsch (2005) modificações na duração do estímulo luminoso (2,0, 1,0 ou 0,5 s) disposto no painel foram programadas, sendo avaliado o desempenho dos

animais na tarefa com e sem aplicações de cloridrato de guanfacina em diferentes doses (0, 0.01, 0.05 ou 0.1 mg/kg). Também foram alteradas as exigências no tempo de duração da resposta de focinhar necessária para obtenção do reforço (200, 500, 700 ou 1000 ms), que neste experimento era uma pelota de alimento. Como resultado das manipulações conduzidas, Jentsch (2005) relatou que a despeito da duração do estímulo discriminativo ou da magnitude da resposta exigida, o cloridrato de guanfacina não promoveu mudanças na atenção dos ratos já que, quando expostos ao cloridrato de guanfacina (0, 0.01, 0.05 ou 0.1 mg/kg), não houve alterações na taxa de respostas corretas tanto nos ratos SHR quanto nos WKY. Em relação aos resultados da fase sem o cloridrato de guanfacina, foi possível notar que ambos os grupos (experimental e controle) apresentaram uma melhora no desempenho, na tarefa 5-CSRTT, ao longo dos dias.

Em relação às respostas incorretas ou omissões, os ratos SHR fizeram mais escolhas incorretas que o WKY apenas na condição de 0,5 s. Podemos concluir, portanto, que o uso desse fármaco não atua de forma benéfica sobre o comportamento nomeado como desatenção, já que este não promoveu melhora no desempenho dos ratos nas tarefas de discriminação. Ainda podemos considerar que o tempo de duração do estímulo discriminativo parece afetar o desempenho de ratos SHR, já que diante de estímulos de maior duração a taxa de erros e omissões se manteve ao nível do grupo controle.

Uma síntese dos resultados que versam sobre os achados terapêuticos das intervenções dirigidas ao comportamento de desatenção permite afirmar que ainda não são muitas as opções de tratamento exploradas e efetivas que possam ser aplicados ao tratamento do TDHA. Dentre as intervenções podemos observar uma tendência no uso de exercícios físicos como forma de recuperar o comportamento desatento, já que, das três pesquisas que realizaram intervenções comportamentais, duas utilizaram exercício físico. As pesquisas parecem indicar que a adesão aos exercícios parece promover um aprimoramento no comportamento atencional, já que apresentaram uma frequência menor de comportamentos de orientação em relação aos sujeitos que não se exercitaram, ressaltando que períodos de 21 dias de exercícios foram necessários para obter resultados mais evidentes. Já o enriquecimento ambiental promoveu um

aprimoramento do desempenho dos ratos em diferentes desafios comportamentais, demonstrando que este serve como forma de prevenção/intervenção.

Em relação ao tratamento medicamentoso, dois diferentes fármacos foram avaliados: o Metilfenidato (MPH), introduzido em diferentes doses, e o Cloridrato de Guanfacina. Em relação ao MPH, a pesquisa indicou que seu uso isolado promove aprimoramento na atenção, contudo os resultados do fármaco associado a exercícios físicos podem ser maiores. Em contraponto, o Cloridrato de Guanfacina, em diferentes doses, não promoveu mudanças na atenção dos ratos SHR ou controle. Podemos concluir, portanto, que ou o uso desse fármaco não atua de forma benéfica sobre a desatenção ou novas intervenções devem ser combinadas ao seu uso para obter resultados no responder desse tipo de sujeito. Desta forma, intervenções que combinem o MPH com outros processos não medicamentosos parecem mais indicadas quando se deseja obter resultados expressivos sobre o comportamento de desatenção típico do TDHA.

Assim sendo, as propostas de intervenção comportamental descritas anteriormente indicaram que as intervenções sobre o componente desatento do TDAH extrapolam o uso exclusivo de fármacos, demonstrando especial eficácia de outras manipulações ambientais como o enriquecimento ambiental e o exercício físico. Além disso, a combinação desses dois tipos de intervenções (medicamentosa e comportamental) apresentou resultados promissores na atenção.

2.1.2 Estudos de Validação do Modelo animal para estudo da Desatenção.

Dentre os 19 estudos considerados na presente revisão, quatro se propuseram a validar o uso de modelos animais para investigação do comportamento de desatenção, considerado como parte da tríade sintomatológica do TDHA (Bayless, Perez e Daniel, 2015, Bucci et al, 2011; Jensen et al, 2009; Pardey et al, 2009). Nesses estudos, o desempenho de ratos SHR e de grupos controle de ambos os sexos foram comparados em procedimentos que envolveram tarefas de discriminação de estímulos visuais e teste de campo aberto, que permitiram avaliar se o comportamento de ratos SHR mimetiza o desempenho de desatenção observado em casos clínicos de TDHA. Nota-se, no entanto,

que nos estudos de validação do modelo, foi frequentemente observado o interesse em avaliar também outras respostas características da tríade sintomatológica, como hiperatividade e impulsividade, que serão discutidas também na presente sessão.

No estudo de Bayless et al (2015), a tríade sintomatológica do TDHA foi investigada a partir de um procedimento de discriminação 5-CSRTT, similar ao utilizado no estudo de Jentsch (2005). Ao longo do procedimento, o desempenho dos animais dos grupos SHR e WKY de diferentes sexos foi avaliado em uma tarefa exigia que os ratos focinhassem o local em que aparecia um breve estímulo luminoso, apresentado randomicamente em cinco locais possíveis em um grande número de tentativas independentes. O procedimento foi composto por fases em que o estímulo visual tinha maior ou menor duração (1s ou 0,5s), sendo sua reapresentação programada para ocorrer também em intervalo maiores ou menores (entre 0 e 7,5s) entre diferentes tentativas. Assim, quando o ITI era de 5s, por exemplo, o animal podia responder a qualquer momento desse intervalo antes da contagem de uma falha. Respostas antes da apresentação do estímulo (prematuras), ou a persistência de respostas de focinhar após seu desaparecimento eram consideradas indicativas de impulsividade hipoteticamente explicadas por déficits nos processos de controle inibitório. No dia posterior a conclusão do teste de 5-CSRTT, os ratos eram então, submetidos a um teste de campo aberto, que media o deslocamento dos animais em uma arena, a fim de avaliar a hiperatividade dos animais dos diferentes grupos. O comportamento de atenção, por sua vez, era avaliado a partir de pela taxa de respostas corretas em cada tentativa.

Os resultados no que cernem as respostas prematuras indicam maior impulsividade e déficits no controle inibitório teriam sido observados em fêmeas e machos SHR em comparação com controles WKY do mesmo sexo. Já em relação às respostas perseverantes os resultados mostram que os níveis de resposta adicionais desnecessária foram semelhantes entre os SHR e WKY do mesmo sexo e nas mesmas condições. Além disso, os resultados revelaram que SHR machos cometeram significativamente mais erros de atenção, do que os ratos WKY machos. No entanto, os ratos SHR fêmeas cometem significativamente mais erros de controle inibitório, mas não cometem significativamente mais erros de atenção do que os ratos controle WKY do mesmo sexo. Os dados apontam, portanto, que quando expostos a tarefas operantes que exigem a localização de estímulos, como no teste 5-CSRTT, os SHR, fêmeas e

machos apresentam resultados deficitários em diferentes aspectos do comportamento. Assim, os resultados sugerem que os ratos SHR machos seriam adequados para modelar o comportamento desatento típico do TDAH, enquanto fêmeas atenderiam melhor a experimentos que visassem estudar comportamentos de impulsividade.

Contudo, como discutido ao longo do presente trabalho, um modelo animal de qualidade do TDAH deve demonstrar déficits comportamentais nos comportamentos típicos do TDAH e os déficits encontrados nos machos não foram observados nas fêmeas, em especial ao que cerne diferenças no desempenho atencional entre fêmeas SHR e ratos controle do mesmo sexo. Assim sendo o SHR pode não servir em pesquisas de modelo animal do TDAH que tenham por objetivo compreender as características comportamentais e biológicas do TDAH em ambos os sexos. Desta maneira podemos considerar que tanto a validade de face, como a validade preditiva podem ser atendidas com SHR machos, entretanto isso não acontece da mesma maneira quando se trata de ratos fêmeas.

Outra pesquisa que investigou validade do modelo animal em estudos sobre TDHA, para avaliar o comportamento de desatenção (Bucci et al, 2008), checkou a aprendizagem de ratos SHR e ratos Wistar de ambos os sexos em uma tarefa de discriminação simples. O estudo avaliou ainda a influência dos hormônios sexuais no desempenho de ratos espontaneamente hipertensos (SHR), a partir da gonadectomia e ovariectomização (castração) de parte dos animais de cada grupo.

O procedimento envolvia inicialmente a apresentação de uma luz seguida pela apresentação de duas pelotas de alimentos a despeito do comportamento do rato, o que tinha a função de tornar a luz um estímulo condicionado (CS). Para avaliar, o que os autores chamaram de resposta condicionada (visita ao alimentador), sensores foram instalados na abertura do alimentador. A detecção de movimento foi monitorada pelo computador durante a apresentação da luz, durante o período de 5s antes do início de um teste (resposta pré-CS) e o período de 5s imediatamente após a entrega dos alimentos (resposta pós-CS). Duas medidas de resposta condicionada foram analisadas: a quantidade de tempo gasto com o focinho dentro do alimentador e o número entrada no alimentador. Um dia após o fim das sessões de condicionamento, a atividade

locomotora foi avaliada em atividade de exploração de campo aberto a partir da à detecção e registro da atividade locomotora dos ratos.

Como resultados da etapa de condicionamento, os autores identificaram que a resposta de aproximação ao comedouro aumentou ao longo das tentativas em todos os grupos à medida que o treinamento progredia, indicando que a luz se estabeleceu como estímulo discriminativo para respostas de aproximação o que, nesse caso, revela ausência de déficits de atenção. Foi possível observar, a despeito do grupo, que ratos machos passaram mais tempo com seus focinhos no alimentador do que ratas fêmeas. Em ratos Wistar, a castração não teve efeito na resposta de visitar o alimentador nas fêmeas, mas reduziu a resposta condicionada nos machos, eliminando efetivamente a diferença de comportamento entre os sexos. Esse resultado sugere que os androgênios circulantes em ratos Wistar machos normalmente auxiliam no condicionamento nessa tarefa. Em contraste, a castração melhorou o condicionamento em ambos os sexos nos ratos SHR, indicando que andrógenos e/ou estrogênios prejudicam associações condicionadas nessa raça. Esses dados indicam, assim, que os esteroides gonadais podem influenciar o condicionamento em ratos e que a ação dos esteroides sobre esse comportamento parece depender da raça. Em relação aos resultados do teste de campo aberto Bucci et al (2008) descreveram que fêmeas percorreram uma distância maior do que os machos, sendo que ratos Wistar exibiram maior atividade locomotora que ratos SHR, contrariando a hipótese de hiperatividade nos ratos SHR.

Análises posteriores mostraram que a castração aumentou a atividade locomotora em ratos machos, mas diminuiu a atividade locomotora em ratas fêmeas em todos os grupos.

Em conclusão podemos obter que os dados fornecem evidências de diferenças entre os sexos na aprendizagem de tarefas em ratos SHR, já que o desempenho de ratos SHR machos e fêmeas mostrou-se diferente na tarefa de discriminação. Ainda é possível notar que as ratas SHR fêmeas demoraram mais para ficar sob controle do estímulo discriminativo, respondendo antes do aparecimento da luz, o que foi tomado como indicativo de um maior déficit no comportamento inibitório em comparação aos machos. Nota-se, contudo, que a castração afetou machos e fêmeas SHR da mesma forma, indicando que os hormônios sexuais na idade adulta não são suficientes para

explicar a diferença de desempenho dos testes nos diferentes sexos. Esses dados são de especial importância se considerarmos que podem sugerir que diferenças pré-existentes no início do desenvolvimento podem contribuir para os diferentes desempenhos entre fêmeas e machos. Além disso, se esses resultados forem consistentes com outras características comportamentais relacionados ao TDAH, o dado forneceria evidências de que a resposta distinta aos hormônios em ratos SHR também pode contribuir para diferenças observadas na apresentação do TDHA em diferentes sexos.

Dessa maneira poderíamos desenvolver intervenções baseadas na manipulação hormonal poderiam ser desenvolvidas e indicadas, afetando positivamente o comportamento de pessoas com TDAH. Assim sendo, o presente estudo aposta para uma boa validade de construto, fornecendo subsídios para a comparação do efeito de aspectos hormonais no comportamento de pessoas com TDAH.

No artigo de Pardey et al. (2009) o comportamento de desatenção, impulsividade e hiperatividade foi também avaliado, utilizando como sujeitos 12 machos WKY e 12 machos SHR, sob privação de comida até atingir 85% de seus pesos.

Para medir a atividade locomotora dos ratos foram utilizadas como aparato câmaras operantes equipadas com detectores infravermelhos, permitindo o registro da atividade dos animais em períodos de 60s, durante um período de 2h. Durante o estudo, foi também avaliado o desempenho dos animais em um procedimento que envolvia atraso de reforço e um componente de extinção. Para isso a caixa contava com duas barras, uma ao lado da outra e um alimentador entre elas. Acima de cada barra havia uma luz de sinalização. Os ratos passaram por sessões de treino, nas quais a luz da caixa estava acesa e o rato recebia uma pelota de comida, mesmo sem a pressão a barra. Após 10s, a luz da caixa era apagada e uma luz de sinalização acima de uma das alavancas era acesa, indicando que a alavanca estava agora ativa. Caso o rato pressionasse a alavanca ativa, ele recebia o reforço relacionado àquela barra, sendo que uma das barras liberava um reforço de maior magnitude (cinco pelotas) entregue após um atraso de 2s, enquanto na outra barra era liberado um reforço imediato de menor magnitude (uma pelota).

Depois que o reforço era entregue em qualquer das duas barras, a luz de sinalização era apagada e a luz da caixa era acesa, sinalizando o final de uma tentativa de treino. A sequência que as barras se tornavam ativas é randômica e arranjada de

forma a cada barra se tornar ativa 15 vezes. Além disso, as alavancas foram contrabalançadas, de modo que, para metade dos ratos, o reforço maior e atrasado foi associado à alavanca esquerda e, para a metade restante, à alavanca direita. Isso permaneceu constante durante todo o experimento.

Os ratos preencheram os critérios para passar para a fase de teste quando atingiram o critério de 30 respostas na barra iluminada em 30 minutos, em três dias consecutivos. Dos 24 ratos (12 SHR's e 12 WKY's) que iniciaram o experimento, seis ratos não preencheram os critérios em nenhum dos sete dias de treinamento e foram descontinuados do experimento, deixando $N = 9$ em cada grupo.

Durante a fase de teste, os autores utilizaram uma tarefa de atraso progressivo de reforço sinalizado (0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 15, 20, 30, 40, 60, 80, 90, 120s), seguido de um procedimento de extinção. Neste caso, o componente de atraso de reforço foi utilizado para medir o comportamento impulsivo dos ratos já que a barra relacionada a este componente estava atrelada a um reforçador de maior magnitude. Assim sendo, tinha como objetivo avaliar a preferência dos diferentes sujeitos às diversas condições de atraso. Já o componente de extinção tem por objetivo avaliar o quanto os ratos são sensíveis, ou seja, continuam a responder na ausência do reforço, comportamento esse que é relacionado pelos autores com o déficit de atenção. Os resultados acerca da fase de extinção serão, no entanto, descritos na sessão reserva à desatenção. O comportamento locomotor, medido através dos sensores, seria indicativo de hiperatividade de animais, avaliada a partir de possíveis diferenças observadas no comportamento de SHR e controle.

Como resultado da etapa de avaliação do comportamento impulsivo, notou-se que ratos SHR e WKY responderam preferencialmente nas barras associadas ao reforço imediato de menor magnitude, especialmente diante do aumento nas condições de atraso (0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 15, 20, 30, 40, 60, 80, 90, 120s). Nota-se, ainda, que o número de escolhas pela barra com reforçador imediato se altera antes para os ratos SHR do que para WKY nas condições em que o atraso do reforço é mais acentuado. Na fase de extinção, os dados apresentados não apoiaram, também, a hipótese de que os SHR's teriam um déficit de atenção sustentada, pois os SHR's não continuaram a responder na ausência de um reforçador a uma taxa significativamente mais alta do que os WKY's.

Durante a fase de extinção, considerando a média de pressões às barras, os ratos WKY selecionaram predominantemente a alavanca anteriormente associada ao reforçador maior e atrasado, enquanto os SHR's não mostraram tal preferência respondendo mais, em média, na barra anteriormente relacionada ao reforço imediato. As diferenças significativas entre os grupos encontradas na seleção de alavancas que foram acima descritas parecem sugerir que SHR's seriam mais sensíveis a atrasos, ou seja, que os aumentos nos esquemas de atraso afetam o comportamento desse rato de forma mais acentuada do que o grupo controle, fazendo com que alterem a preferência para o reforçador imediato.

Em relação à atividade locomotora, os resultados indicam que os SHR's não mostraram hiperatividade em comparação com os controles quando inicialmente colocados em um ambiente novo, no entanto, assim como outros comportamentos da tríade, à medida que o tempo gasto nesse ambiente aumentava, eles se tornavam cada vez mais hiperativos. Dessa maneira o desenvolvimento dos comportamentos que compõe a tríade parece seguir um padrão crescente ao longo do tempo. Algo que explicaria esse resultado, segundo os autores, é que para os SHR's, a alteração no procedimento entre uma tarefa e outra pode ter sido suficiente para tornar a tarefa nova, limitando, portanto, a expressão dos comportamentos relacionados ao TDAH do rato SHR.

Considerando o critério de validade atendido por essa pesquisa, podemos concluir que ela fornece subsídios para a validade de face, quando olhamos para os dados de atividade locomotora geral e para validade preditiva nos resultados relacionados ao esquema concorrente de reforçamento em termos de previsões mais precisas do padrão comportamental nesse tipo de esquema.

A pesquisa de Jensen et al (2005) buscou também validar o modelo animal de investigação do TDHA a partir da comparação do desempenho de ratos SHR e WKY submetidos a uma tarefa de discriminação visual na qual eram utilizadas câmaras operantes de duas alavancas sobre as quais havia uma luz. A luz era acesa sobre a alavanca pelo tempo em que ela estaria ativa, sinalizando qual delas deveria ser pressionada para receber reforço. Ainda em relação ao esquema comportamental, um esquema imprevisível de intervalo randômico estava em vigor na alavanca correta (luz

acesa). Os tempos entre reforçadores variaram de 6 a 719s, com tempo médio de 180 s, de maneira aleatória.

Após o procedimento comportamental os ratos tiveram seus cérebros removidos e examinados. Dentre os resultados destacam-se que comparados com os controles WKY, os SHR's apresentaram hiperatividade acentuada, medido pelo número total de pressões as barras, e menor atenção sustentada, medida através do percentual de pressões à barra correta (luz acesa). Já a análise eletrofisiológica revelou diferenças entre o funcionamento cerebral de ratos SHR e WKY no que se referem à transmissão e plasticidade sináptica (reduzida no SHR), facilitação de pulso emparelhado, facilitação de frequência e aprimoramento de resposta retardada, entre outros. Os dados indicam que o SHR apresentaria predominância de um funcionamento cerebral característica dos estágios iniciais de desenvolvimento nessas sinapses, ou seja, os resultados indicariam que as deficiências funcionais na transmissão sináptica glutamatérgica podem ser um dos mecanismos subjacentes que levam ao comportamento anormal na SHR e, possivelmente, no TDAH humano. Com base nos dados é possível concluir que a investigação experimental com ratos SHR's sugere hipóteses sobre o envolvimento de estruturas cerebrais no desenvolvimento de quadros clínicos de TDHA, sustentando a validade de construto, pois mesmo funcionamento cerebral, envolvendo a transmissão glutamatérgica e polimorfismo genético de receptores cerebrais, também tem sido relacionados ao TDAH em humanos.

Tomados em conjunto, os dados acerca de estudos que avaliaram a validade do modelo animal para investigação do TDHA parecem sugerir dados que sugerem o modelo de TDHA atende parcialmente aos critérios que atestam a validade de um modelo animal. Isso porque, as características comportamentais da tríade sintomatológica do transtorno ora são e ora não são replicadas pelos resultados dos estudos aqui analisados.

Parte dos estudos sustentam, assim, a validade de face do modelo, ao replicar déficits de comportamento atencionais observados, especialmente, entre machos, diante de estímulos luminosos breves. Mesmo resultado não se confirmou entre fêmeas, e nem em quaisquer dos sexos diante de tarefas que envolvessem comportamento discriminativo avaliado durante procedimentos de discriminação de luzes dispostas em

duas diferentes barras, ou durante tarefas de extinção. O comportamento impulsivo avaliado nos estudos experimentais, no entanto, parece replicar os resultados observados em casos clínicos, já que ratos SHR teriam menor preferência às barras associadas com atraso de reforço e, no componente de extinção, responderam mais, em média, na barra anteriormente relacionada ao reforço imediato, sustentando a validade de face do modelo.

Em relação à validade de construto, os estudos avaliados e os achados clínicos parecem sustentar semelhança entre possíveis determinantes dos comportamentos característicos do TDHA, que envolveriam tanto o desempenho de estruturas cerebrais quanto de hormônios sexuais, explicando possíveis diferenças na distribuição do TDHA nos diferentes sexos. Diferenças no desempenho de ratos castrados e intactos em tarefas operantes revelam que a castração melhorou o condicionamento em ambos os sexos nos ratos SHR, indicando que esses hormônios interferem em processos comportamentais nessa raça (validade de construto). Além disso, as pesquisas de validação trazem também que a análise do cérebro de ratos SHR que foram submetidos a tarefas operantes indicam deficiências funcionais na transmissão sináptica glutamatérgica, o que pode ser um dos mecanismos que levam ao comportamento atípico na SHR, corroborando com a validade de construto do rato SHR, já que déficits semelhantes também são encontrados em humanos com TDAH.

Tabela 2.

Documentos que tiveram por foco o estudo da desatenção em ratos SHR, organizados por autor, ano, procedimento, medidas utilizadas, principais resultados e interesse da presente pesquisa, dispostos em ordem alfabética.

Autor	Ano	Procedimento	Medidas	Resultados	Interesse
<p>Fabrcio A. Pamplona, Pablo Pandolfo, Robson Savoldi, Rui Daniel S. Prediger e Reinaldo N. Takahashi.</p>	2009	<p>Dois grupos de ratos foram submetidos a ambientes enriquecidos e ambientes padro dos 21 aos 90 dias de vida. Como tarefas comportamentais os ratos foram submetidos à Campo Aberto, Labirinto de Água, Reconhecimento Social, Reconhecimento de Objeto, Teste de Placa Quente e Mensuração de pressão sanguínea.</p>	<p>Atividade Motora, Pressão Sanguínea, Reconhecimento de Objeto, Reconhecimento social, Tempo de Reação Nociceptiva e Tempo gasto no quadrante da plataforma.</p>	<p>Labirinto de água - Ratos WIS e SHR do ambiente enriquecido apresentaram um aumento na porcentagem de tempo gasto no quadrante em que a plataforma estava localizada durante a sessão de treinamento, demonstrando um aumento na memória. Reconhecimento Social - O ambiente enriquecido reverteu o comprometimento da memória social no SHR, uma vez que os ratos SHR criados neste tipo de ambiente mostraram uma redução no tempo de investigação durante a segunda exposição do novo rato. Reconhecimento de Objeto - Os resultados mostram que o tempo de investigação na fase da amostra foi reduzido no grupo de ambiente enriquecido em ambas as raças. Já a fase de discriminação revelou que o ambiente enriquecido melhorou o índice de discriminação para SHR, mas não para os ratos WIS. Campo Aberto - O ambiente enriquecido reduziu a atividade locomotora do WIS e SHR na 1ª sessão de campo aberto. Placa Quente - – Não houve diferença significativa nas respostas de dor relacionada ao tipo de ambiente de criação.</p>	<p>Intervenção/Comportamental</p>
<p>J. David Jentsch</p>	2005	<p>Os ratos foram expostos a uma tarefa de tempo de reação serial de cinco opções (5-CSRTT). No qual a duração da resposta de focinhar variou (200, 500, 700 ou 1000 ms), bem como a duração do estímulo luminoso 2,0, 1,0 ou 0,5 s), com e sem aplicações de cloridrato de guanfacina (0, 0.01, 0.05 ou 0.1 mg/kg)</p>	<p>Respostas corretas - Focinhar a abertura iluminada, por tempo correspondente ao esquema.</p>	<p>Ambas as raças tiveram uma melhora no desempenho ao longo dos dias. A precisão, do focinhar prolongado, foi menor para durações mais curtas do estímulo. Em relação às respostas incorretas ou omissões, nos dias 3, 4 e 10, os ratos SHR fizeram mais escolhas incorretas que o WKY apenas na condição de 0,5 s. Com a introdução do cloridrato de guanfacina, foi possível perceber que a substância não afetou as escolhas corretas em WKY ou SHR.</p>	<p>Intervenção/Medicamentoso</p>

Michael E. Hopkins,
Mita Sharma,
Gretchen C. Evans e
David J. Bucci

2009

Os ratos machos e fêmeas foram divididos em grupos que se exercitaram e não se exercitaram e submetidos a oito dias de um esquema de discriminação visual de seis apresentações de 10s cada.

Respostas corretas – Focinhar alimentador na presença do estímulo discriminativo; Comportamento de orientação (Erguer-se nas patas traseiras) e Interação Social.

A quantidade de comportamentos de orientação não condicionados diminuiu na passagem de um bloco de análise a outro. O grupo SHR fêmeas não exercitadas emitiram mais comportamentos de orientação do que o grupo WKY fêmeas. Além disso, os SHR's fêmeas que se exercitaram emitiram o comportamento de orientação significativamente menor que as fêmeas SHR sem exercício, mas significativamente maior que as fêmeas WKY. Em relação aos grupos de machos, os dois grupos de SHR's emitiram mais o comportamento de orientação do que os ratos WKY machos, mas diferentemente das fêmeas, o exercício não produziu um efeito significativo no comportamento de orientação não condicionado dos SHR's machos. Os resultados da fase de interação social mostram que SHR's fêmeas que não se exercitaram interagiram mais do que ratos WKY fêmeas que não se exercitaram ou do que as SHR's fêmeas que se exercitaram.

Intervenção/Comportamental

Andrea M.
Robinson e David J.
Bucci

2014

Os ratos foram submetidos a dois testes comportamentais, de orientação e de interação social, sob três manipulações diferentes.

A tarefa de orientação consistiu de consistiu de uma única sessão de 32 minutos, na qual os ratos receberam 12 apresentações não reforçadas da luz de estímulo (duração de 10 segundos). Durante esse período o comportamento de orientação foi medido.

A tarefa de interação social foi realizada em um cilindro plástico branco. No centro, havia um cilindro de acrílico transparente contendo um rato desconhecido da mesma raça e sexo. Havia cinco orifícios em cada lado do cilindro, dois orifícios na parte superior e um orifício em cada extremidade. A principal medida de interação social foi o número de vezes que o rato experimental se aproximou e cheirou dentro de um dos orifícios no cilindro que continha o rato alvo.

Experimento 1 - cinco grupos de tratamento que receberam uma injeção de solução salina ou MPH aplicado em quatro doses (0,015625 0,03125, 0,0625 ou 0,125mg / kg).

Experimento 2 - Consistiu de cinco grupos. Um dos grupos era um grupo de controle não exercitado que permaneceu na

Comportamento de orientação (Erguer-se nas patas traseiras) e Comportamento Social

Experimento 1 - Os SHR's tratados com solução salina exibiram mais comportamento de orientação do que todos os outros grupos, com exceção do grupo que utilizou a dose 0,015625 mg / kg de MPH. A diferença neste tipo de comportamento se torna significativa no final de sessão para o SHR. Para interação social, os testes revelaram uma diferença significativa entre os SHR's tratados com solução salina, já que esses apresentavam maior taxa de comportamento social.

Experimento 2 - A análise estatística mostrou que os ratos em todos os outros grupos exibiram quantidades semelhantes de comportamento de orientação ante a apresentação da luz. Na interação social, os testes mostraram uma diferença significativa entre o grupo controle que não se exercitou e o grupo que se exercitou por 21 dias. No entanto, não houve diferenças entre os SHR's sem exercício e os grupos de cinco e 10 dias.

Experimento 3 - não houve habituação do comportamento de orientação no grupo de controle sem exercício, enquanto o grupo que se exercitou tratados com MPH diminuiu significativamente o comportamento de orientação. Por fim não houve diferenças significativas entre grupo em relação ao

Intervenção/Comportamental e Medicamentoso

gaiola sem acesso à roda de exercícios. Os outros quatro grupos restantes de ratas tiveram acesso à roda de exercícios acoplada à gaiola por 2, 5, 10 ou 21 dias.

Experimento 3 - As doses mais altas que não tiveram efeito nas Experiências 1 e 2 foram usadas na Experimento 3. Para o comportamento de orientação, essas doses foram 0,015625 mg / kg de MPH e dois dias de exercício. Para comportamento social, foram 0,0625 mg / kg de MPH e 10 dias de exercício.

comportamento social.

Os ratos foram submetidos a uma tarefa 5-CSRTT (tarefa de tempo de reação serial de cinco escolhas), na qual determinadas manipulações foram realizadas:

“Estímulo Curto” a duração do estímulo luminoso foi reduzida de 1 para 0,5 s.

“ITI (tempo entre tentativas) curto imprevisível” o tempo antes do início do estímulo foi pseudo-randomicamente reduzido para 1,5; 2,0; 3,0 ou 4,5 s.

“ITI longo imprevisível” o tempo antes do início do estímulo foi prolongado pseudo-randomicamente para 4,5; 5,5; 6,5 ou 7,5 s distribuídos pelas 100 tentativas.

"Campos Aberto" Após o teste de 5-CSRTT, os ratos foram submetidos a um teste de campo aberto por 5 min.

**Daniel W. Bayless,
Maria C. Perez e Jill
M. Daniel.**

2015

Taxa de Reposta
corretas dentro e
fora do ITI

Ratos SHR fêmeas e machos respondem mais dentro ITI (resposta prematura) do que os WKY do mesmo sexo.

Os SHR machos cometem significativamente mais erros de atenção. No entanto, os ratos SHR fêmeas cometem significativamente mais erros de controle inibitório, mas não cometem significativamente mais erros de atenção do que os ratos controle WKY do mesmo sexo. Todos os ratos apresentaram um decréscimo no percentual de respostas corretas na fase de “estímulo curto”, seguido pela fase de “ITI curto” na qual houve uma melhora no percentual de respostas corretas, mas ainda era deficitário em relação à linha de base. Tanto ratas fêmeas quanto machos SHR foram mais ativos quando comparados aos controles WKY do mesmo sexo.

Validação de
Modelo

**David J. Bucci,
Michael E. Hopkins,
Antônio A. Nunez,
S. Marc Breedlove,
Cheryl L.
Sisk e Joel T. Nigg.**

2011

Ratos SHR e WIS machos e fêmeas, castrados e intactos. Foram submetidos a um procedimento de discriminação simples. A atividade motora foi medida por meio de testes de campo aberto.

Quantidade de
tempo gasto com o
focinho dentro do
alimentador e o
número entrada no
alimentador.
Atividade Motora

Em ratos Wistar, a gonadectomia não teve efeito na resposta condicionada de visitar o alimentador nas fêmeas, mas reduziu na resposta condicionada nos machos.

A castração melhorou o condicionamento em ambos os sexos nos ratos SHR, indicando que andrógenos e / ou estrogênios prejudicam as associações condicionadas nessa raça. Em relação aos resultados do teste de campo aberto, indicaram que, em geral, as fêmeas percorreram uma distância maior do que os machos.

Validação de
Modelo

**Margery C. Pardey,
Judi Homewood,
Alan Taylor e
Jennifer L. Cornish**

2009

Foi estabelecido um esquema de atraso de reforço sinalizado no qual uma barra liberava reforço imediato e de baixa magnitude e a outra liberava o reforço de alta magnitude, mas atrasado (0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 15, 20, 30, 40, 60, 80,90, 120s), seguido de um procedimento de extinção.

Taxa de pressão em
cada barra e Níveis
de Atividade
motora.

Os resultados do procedimento de extinção indicam que os SHR's são mais sensíveis a atrasos que os WKY's. Apesar dos dois grupos pressionarem as alavancas com frequência equivalente, os WKY's eram mais propensos a escolher a alavanca atrasada do que a alavanca imediata, enquanto os SHR's não demonstravam essa preferência.

Os SHR's não mostraram hiperatividade em

Validação de
Modelo

<p>V. Jensen, J. E. Rinholm, T. J. Johansen, T. Medin, J. Stormmathisen, T. Sagvolden, Ø. Hvalbyand L. H. Bergersen</p>	<p>2009</p>	<p>Foi utilizada uma tarefa de discriminação que vario o Tempo entre Reforço (6 s a 719 s). Ao fim os ratos tiveram seus cérebros removidos e analisados.</p>	<p>O número total de pressões de alavanca e análise cerebral.</p>	<p>comparação com os controles quando inicialmente colocados em um ambiente novo, no entanto, à medida que o tempo gasto nesse ambiente aumentava, eles se tornavam cada vez mais hiperativos. Na fase de extinção os SHR's continuaram a responder na barra anteriormente relacionada ao reforço imediato. As diferenças significativas de grupo encontradas na seleção de barras durante a tarefa de extinção sugerem que os SHR's são mais sensíveis a atrasos.</p> <p>Transmissão sináptica reduzida, formas de curto prazo de plasticidade sináptica, facilitação de pulso emparelhado, facilitação de frequência e aprimoramento de resposta retardada foram observadas nos ratos SHR. Deficiências funcionais na transmissão sináptica glutamatérgica podem ser um dos mecanismos subjacentes que levam ao comportamento anormal na SHR.</p>	<p>Validação Modelo</p>	<p>de</p>
--	-------------	---	---	---	-----------------------------	-----------

2.2 Análise de Estudos Interessados na Investigação da Impulsividade

Na Tabela 3 estão descritos os artigos selecionados como documentos na presente pesquisa e que focaram na intervenção ou validação da chamada impulsividade. Considerando a Tabela 3, podemos atentar que seis dos 19 artigos avaliados tiveram por foco a investigação da chamada impulsividade, sendo que destes dois focaram na validação de modelo (Pardey, Homewood, Taylor e Cornish, 2009; Bayless, Perez e Daniel, 2015), dois realizaram uma intervenção mista (Orduña, Valencia-Torres & Bouzas, 2009; Slezak & Anderson, 2011), um fez uma intervenção medicamentosa (Hand, Fox & Reilly, 2009) e um realizou uma intervenção comportamental (Johansen, Sagvolden & Kvande, 2005) para recuperação do comportamento impulsivo.

Uma análise dos procedimentos utilizados revela, no caso dos estudos sobre impulsividade, que o delineamento de atraso de reforço parece representar uma estratégia metodológica de investigação bem estabelecida na área. Outros delineamentos abordam, de forma interessante, a questão da impulsividade, ao avaliarem a adequação dos animais SHR aos esquemas que exigem baixas taxas de resposta ou maior espera durante os intervalos de apresentação da estimulação discriminativa, atrasando a oportunidade para emissão de uma resposta que possa receber reforço. Uma análise criteriosa dos procedimentos utilizados em cada uma das pesquisas pode ser acompanhada na Tabela 3.

2.2.1 Estudos de intervenção sobre o comportamento impulsivo

Considerando os estudos de intervenção foi possível observar que quatro (Slezak & Anderson, 2011; Hand, Fox & Reilly, 2009; Johansen, Sagvolden & Kvande, 2005; Orduña, Valencia-Torres & Bouzas, 2009) dos seis estudos selecionados na presente revisão utilizaram esquemas de atraso do reforço, ou seja, esquemas comportamentais nos quais a resposta do animal e a consequência recebida por uma resposta operante são distanciadas por um intervalo de tempo programado pelo experimentador. Destes artigos que utilizaram atraso do reforço, dois o fizeram em esquema concorrente (Slezak & Anderson, 2011; Hand, Fox & Reilly, 2009), sendo avaliada a escolha do animal entre duas barras, sendo uma relacionada a um reforço de baixa magnitude e imediato e a outra relacionada a um reforço de alta magnitude porém atrasado - em um procedimento conhecido na literatura por *Small Sooner Large Later(SSLL)*. O terceiro artigo (Johansen, Sagvolden & Kvande, 2005) realizou dois

experimentos, e utilizou esquemas de intervalo randômico em tandem seguido por atraso de reforço randômico sem sinalização em um primeiro experimento, e Tandem de intervalo variável (VI) combinado com reforço diferencial de taxa alta (DRH) e redefinição do intervalo no segundo experimento.

O artigo restante (Orduña, Valencia-Torres & Bouzas, 2009) investigou a chamada impulsividade a partir da comparação de desempenho de ratos submetidos à procedimentos que exigiam baixas taxas de resposta, reforçadas em um esquema DRL progressivo (2, 5 e 10s), com (Grupo A) ou sem (Grupo B) o implemento do uso de metilfenidato em diferentes doses (2mg/kg, 4mg/kg e 8mg/kg), e em administrações semirandômicas.

Dentre os artigos interessados na proposição de medidas de intervenção do comportamento impulsivo, apenas o estudo de Johansen, Sagvolden e Kvande (2005) apresentou uma proposta isolada de intervenção comportamental. O estudo propôs dois experimentos que respeitavam um delineamento tandem, no qual o reforço era produzido após o animal completar sucessivamente mais de um componente, na presença de um mesmo estímulo. O estudo foi conduzido com oito ratos SHR machos e oito ratos WKY machos sob privação de água de 22h.

No primeiro experimento, os ratos foram submetidos a esquemas de intervalo randômico no primeiro componente e atraso de reforço randômico (0 a 3s) sem sinalização no segundo componente. Assim, a primeira resposta de pressão a barra após a passagem do intervalo estabelecido completava o primeiro componente, enquanto o segundo componente requeria que a barra não fosse pressionada durante os próximos 0s a 3s segundos e, caso houvesse pressão, o intervalo de atraso seria reiniciado, não retornando para a programação do primeiro componente. O procedimento implicava, assim, que as respostas de pressão à barra durante o atraso, consideradas aqui como respostas impulsivas, fossem seguidas pelo atraso na oportunidade de completar o esquema Tandem, receber o reforço e passar para uma próxima tentativa. No segundo experimento, ratos foram submetidos a um esquema de intervalo variável combinado com reforço diferencial de taxa alta de respostas (DRH) no primeiro componente, seguidos pelo atraso de reforço sem sinalização no segundo componente. Dessa forma, um responder com curtos intervalos entre respostas (IRT) eram reforçado no primeiro componente, enquanto o segundo componente continuava a exigir que a resposta não fosse emitida durante o tempo de atraso de reforço. Como resultado do primeiro estudo, observou-se que os ratos SHR apresentaram uma taxa mais alta de respostas

do que o grupo controle durante o atraso de 0s, consistindo principalmente de respostas com IRT's curtos. Essa diferença entre os grupos foi gradualmente reduzida pelo aumento do atraso do reforçador, sendo inexistente no atraso de 3 s. Comparado aos controles, o SHR também visitou desnecessariamente o bebedouro durante o tempo de atraso de reforço, com exceção das condições de atraso de 3s, o que foi também considerado como medida de impulsividade. Durante o segundo experimento, quando submetidos ao esquema tandem de intervalo variável combinado com reforço diferencial de taxa alta, o SHR demonstrou uma taxa geral elevada de pressões a barra por minuto, em comparação com os controles. A diferença entre raças foi mais pronunciada durante atrasos de 2 s ou menores.

Outros dois estudos selecionados na presente revisão propuseram intervenções comportamentais combinadas com medicamentosas para modificação do comportamento impulsivo de animais SHR (Orduña et al, 2009; Slezak et al, 2011). Em ambos os estudos, metilfenidato (MPH) foi aplicado em diferentes doses, a fim de avaliar seu efeito sobre o comportamento impulsivo.

No estudo de Orduña et al (2009) os desempenhos de grupo de ratos SHR e controles foram comparados quando os animais foram submetidos um esquema progressivo de reforçamento em baixas taxas (DRL 2, 5 e 10s), com (grupo A) ou sem (Grupo B) a aplicações semirandômicas em diferentes doses de MPH (2mg/kg, 4mg/kg e 8mg/kg). No procedimento de DRL 2s respostas de pressão a barra produziam um reforçador somente se pelo menos 2 s tivessem decorrido desde a pressão anterior. Após atingir o critério de recebimento de 80 pelotas durante duas sessões consecutivas, os sujeitos foram treinados em um esquema de DRL 5 s, e progrediram para a fase de teste sob um DRL 10 s. As sessões de teste duraram 45 minutos ou até que os sujeitos ganhassem 120 reforçadores.

Os resultados descritos indicaram que com a introdução dos esquemas DRL o intervalo entre respostas de ambos os grupos (A e B) se aproximou dos intervalos entre reforços, ainda que o grupo SHR tenha levado mais sessões para se adaptar as exigências dos esquemas. Em relação à taxa de resposta, os ratos SHR emitiram taxas significativamente maiores do que os ratos WKY, e semelhantes à dos ratos WIS. O dado foi discutido como indicativo de um padrão transitório de impulsividade e hiperatividade dos ratos SHR, capaz de ser alterado a partir dos treinos. A introdução de metilfenidato em diferentes doses não aprimorou desempenho do SHR, sendo notado que, em altas doses o medicamento teria piorado a inibição da resposta, prejudicando o desempenho em DRL. Efeito semelhante foi

observado nas outras duas raças, já que o número de respostas aumentou e o índice de eficiência na produção de reforços diminuiu em função da introdução da droga em todas as doses. Desta maneira, os resultados mostram que houve diferenças estatisticamente significativas entre doses do MPH, já que com o aumento do fármaco houve um aumento significativo dos comportamentos impulsivo. Desta forma os ratos não mais se adaptaram ao esquema que exigia baixas taxas de respostas.

Já no estudo de Slezak e Anderson (2011) os ratos foram submetidos a um procedimento de esquemas concorrentes, no qual uma barra era associada a reforço menor e imediato e outra a reforço maior atrasado, sendo os atrasos progressivamente aumentados ao longo do estudo (0, 2, 4, 8, 16 s). Como parte da intervenção, os animais recebiam, também, aplicações de Metilfenidato em diferentes doses (1.0, 3.0, 5.6, e 10.0 mg/kg), que foram introduzidas em administrações agudas e crônicas. Após tentativas de escolha forçada, que permitiram a exposição ao resultado associado a cada barra, os sujeitos passaram a fase experimental, na qual as escolhas eram livres, e os esquemas de atraso vigentes foram progressivamente aumentados (0, 2, 4, 8, 16 s), bem como as doses de Metilfenidato (1.0, 3.0, 5.6, e 10.0 mg/kg), que foram introduzidas em administrações agudas (administrações únicas ou por curto período) e crônicas (administrações por longos períodos). Dentre os resultados apresentados foi possível destacar que os SHR responderam com maior frequência na barra associada ao reforçador imediato de menor magnitude do que os ratos controle, o que foi considerado evidência de um comportamento impulsivo. O aumento do tempo de atraso produziu uma expressiva diminuição na escolha da barra relacionada aos reforçadores atrasados, sendo essa diferença mais acentuada nos atrasos de 8s e 16s. A administração de Metilfenidato levou a uma diminuição na escolha impulsiva dependente do atraso, esquema de administração e da dose envolvida. Reduções na escolha impulsiva foram encontradas a partir da análise das medidas separadas de cada valor de atraso para examinar a alteração na escolha de reforços maiores em função da dose. Assim foi possível identificar que durante o atraso de 8 s, após administração de 3,0 mg / kg de MPH em relação à solução salina houve um aumento significativo na seleção pelo reforçador de maior magnitude, assim como em relação ao atraso de 16 s após administração de 10,0 mg / kg de MPH em relação à solução salina houve um aumento na escolha do reforçador de maior magnitude. Em resumo, as alterações particulares na escolha de reforços maiores dependiam tanto da dose de MPH administrada quanto do atraso no reforçador maior. A administração de uma dose relativamente baixa de MPH (1,0 e 3,0 mg / kg) resultou apenas em um aumento na escolha

de reforços maiores durante o atraso de 8 segundos e a administração de doses relativamente mais altas de MPH (5,6 e 10,0 mg / kg) resultou em aumentos na escolha do reforçador de maior magnitude no atraso de 16 s e diminuição nesta escolha no atraso de 0 s. Apenas um dos estudos avaliados propôs uma intervenção unicamente medicamentosa para modificação do comportamento impulsivo de ratos SHR.

No estudo de Hand, Fox e Reilly (2009) os sujeitos experimentais foram expostos a um esquema concorrentes, no qual duas barras estavam relacionadas a diferentes magnitudes e densidades de reforço, sendo avaliada a escolha dos animais pelas diferentes barras sob efeito de aplicações de doses de d-anfetamina (soro fisiológico, 1,0, 3,2 e 5,6 mg / kg). A luz da caixa e duas luzes dispostas sobre cada barra eram acesas e uma única pressão a uma das barras (direita) produziu uma pelota imediatamente; enquanto uma única pressão na outra alavanca (esquerda) produzia três pelotas após um atraso de 0, 3 ou 12 s, dependendo da condição de atraso em vigor. A posição das barras (esquerda/direita) foi determinada randomicamente. As sessões eram concluídas após 36 tentativas ou 45 min.

O efeito do sulfato de d-anfetamina sobre a escolha foi investigada nas condições de atrasos de 12, 3 e 0 s. Além disso, as doses de d-anfetamina (soro fisiológico, 1,0, 3,2 e 5,6 mg / kg) foram apresentadas em ordem crescente, sendo cada dose administrada duas vezes antes de prosseguir para a próxima. A d-anfetamina foi administrada 15 min antes do início da sessão. Uma vez que todas as doses foram dadas em cada condição de atraso, um próximo atraso foi estabelecido e pelo menos 10 sessões de linha de base sem injeção precederam a próxima série de aplicações. Durante a fase experimental de atraso, a luz de estímulo acima da alavanca relacionada ao reforço de maior magnitude piscava (250 ms ligado / desligado) até os três pellets fossem entregues. As pressões a barra durante o atraso não tiveram consequências programadas. Todas as tentativas foram separadas por um intervalo entre tentativas (ITI) de 45 segundos, durante o qual a câmara estava escura e as contingências foram suspensas. O reforço imediato de menor magnitude foi seguido por um ITI de 45 s, enquanto após o reforço atrasado foi o ITI foi de 45 s menos a duração do atraso, o que garantiu intervalos iguais entre reforços entre as duas alternativas.

Como resultado os autores obtiveram que a proporção média de respostas de escolha pelo reforçador de maior magnitude não foi afetada em função da dose para os SHR, com exceção de um pequeno aumento dessas respostas na dose de 5,6 mg / kg sob o atraso de 3 s.

Já na dose de 1,0 mg/kg no atraso de 3 s, os ratos SHR apresentaram um aumento estatisticamente significativo da escolha do reforçador atrasado de maior magnitude, em contraponto os ratos controle, escolheram menos o mesmo reforçador nesta mesma condição, e em todas as outras condições de atraso. Assim, a d-anfetamina não reduziu a impulsividade nos SHR's já impulsivos, e parece ter aumentado a impulsividade em ratos controles.

Uma síntese dos resultados que versam sobre os achados terapêuticos das intervenções dirigidas ao comportamento impulsivo permite afirmar que a maior parte das pesquisas utilizou esquemas concorrentes e que manipulavam a densidade e magnitude do refoço para atuar sobre esse comportamento. Esses dados indicam que as contingências arranjadas, caracterizadas pela introdução gradual de maiores atrasos de reforço parecem reverter o comportamento impulsivo de animais SHR, especialmente quando associadas a contingências de extinção ou punição para respostas durante o atraso. Em relação ao esquema de reforçamento diferencial de baixas taxas podemos afirmar que os ratos SHR conseguem se adaptar a esses esquemas, ainda que levem mais sessões para se adaptar as exigências do esquema.

Em relação ao tratamento medicamentoso, em conjunto, os resultados dos estudos parecem indicar que o MPH em diferentes doses não aprimorou o desempenho do SHR e, além disso, parece ter afetado negativamente o comportamento impulsivo, já que este piorou a capacidade de inibição da resposta, ou seja, a capacidade do sujeito não responder durante determinado período. Já em relação à d-anfetamina, podemos notar que em todas as doses e combinada a todos os atrasos o uso do fármaco não promoveu uma mudança no comportamento impulsivo dos animais, que não passou a responder em maior taxa na barra relacionada ao reforçador atrasado e de maior magnitude.

Desta maneira as propostas de intervenção comportamental descritas anteriormente indicaram que as intervenções sobre o componente impulsivo do TDAH têm efeitos contraditórios no que cerne a medicação, apontando efeitos positivos e negativos do MPH e a ausência de efeitos da d-anfetamina. De maneira proporcionalmente inversa as manipulações comportamentais se mostraram efetivas no desenvolvimento do controle inibitório, já que tanto as introduções progressivas de atraso do reforço, como esquemas de reforçamento diferencial de baixas taxas provocaram diminuição neste tipo de comportamento.

2.2.2 Estudos de Validação do Modelo animal para estudo da impulsividade.

Os estudos voltados para a validação do modelo para impulsividade (Bayless, Perez e Daniel, 2015; Pardey, Homewood, Taylor e Cornish. 2009) já tiveram seus procedimentos descritos na seção de estudos de validação para desatenção. Desta maneira, na presente seção nos ateremos a descrever somente os resultados pertinentes à impulsividade.

O primeiro estudo (Bayless, Perez e Daniel, 2015) também já teve seus resultados descritos na seção destinada à desatenção, contudo para a conveniência do leitor, estes serão descritos de forma sintética aqui. Os autores obtiveram como resultados que, ao que cerne as respostas perseverantes, que os níveis de resposta adicionais desnecessária foram semelhantes entre os SHR e WKY do mesmo sexo e nas mesmas condições. No entanto se considerarmos as respostas prematuras os resultados mostram, que o controle inibitório foi interrompido durante as tarefas, em SHR's de ambos os sexos em comparação com os ratos controle. Além disso, ainda em relação ao controle inibitório, os resultados sugerem mais erros de controle inibitório.

Em relação ao segundo artigo (Pardey, Homewood, Taylor e Cornish. 2009), assim como descrito anteriormente os resultados já foram abordados em outro momento da presente pesquisa, por essa razão descreveremos de forma sintética os resultados pertinentes à impulsividade. Em relação aos resultados indicativos de impulsividade, para medir a impulsividade eram avaliados dois tipos de respostas, chamadas pelos autores de respostas prematuras e repostas indicativas. O primeiro era considerado como respostas prematuras do rato, avaliadas a partir do número de vezes em que um rato focinhou em uma abertura durante o ITI. Altos níveis deste comportamento refletem déficits nos processos de controle inibitório. Após uma resposta prematura, os ratos eram punidos desligando a luz da caixa por um período de tempo de 5 s e nenhum alimento era entregue. O segundo tipo de respostas indicativas de impulsividade eram as chamadas respostas perseverantes, consideradas a partir do número de focinhadas adicionais nas aberturas após uma resposta correta ou incorreta. Diferentemente das respostas prematuras, respostas perseverantes não recebiam qualquer tipo de consequências.

Os resultados no que cernem as respostas prematuras indicam que o controle inibitório foi interrompido durante as tarefas operantes, em fêmeas e machos SHR em comparação com controles WKY do mesmo sexo. Já em relação às respostas perseverantes os resultados

mostram que os níveis de resposta adicionais desnecessária foram semelhantes entre os SHR e WKY do mesmo sexo e nas mesmas condições.

Tabela 3

Documentos que tiveram por foco o estudo da impulsividade em ratos SHR, organizados por autor, ano, procedimento, medidas utilizadas, principais resultados e interesse da presente pesquisa, dispostos em ordem alfabética.

Autor	Ano	Procedimento	Medidas	Resultados	Interesse
Espen Borgå Johansen, Terje Sagvolden e Grethe Kvande	2005	<p>Experimento 1 - Foram submetidos a esquemas de intervalo randômico em tandem 30 s, (RI 30s) e atraso de reforço randômico sem sinalização (RD x s) de 0, 0.33, 1.0 e 3.0 s.</p> <p>Experimento 2 - Foram submetidos a um esquema em Tandem de intervalo variável 60 s (VI 60 s) combinado com reforço diferencial de taxa alta 1 s (DRH 1 s) e RD x s.</p>	Tempo entre Resposta (IRT)	<p>Experimento 1 - O SHR apresentou uma taxa mais alta de respostas do que o grupo controle durante o atraso de 0s, consistindo principalmente de respostas com IRT's curtos. Essa diferença foi gradualmente reduzida pelo aumento do atraso do reforçador, sendo inexistente no atraso de 3 s. Comparado aos controles, o SHR visitou desnecessariamente o bebedouro mais vezes ao longo do estudo, exceto durante as condições de atraso de 3 s.</p> <p>Experimento 2 - O SHR demonstrou uma taxa geral elevada de pressões a barra por minuto, em comparação com os controles. A diferença entre raças foi mais pronunciada durante atrasos de 2 s ou menores. A taxa de pressão das barras diminuiu em todos os segmentos nos controles, enquanto o SHR mostrou uma taxa de resposta constante.</p>	Intervenção/Comportamental
Dennis J. Hand, Andrew T. Fox e Mark P. Reilly	2009	<p>Os sujeitos experimentais foram expostos a um esquema concorrente, no qual duas barras estavam relacionadas a diferentes magnitudes e densidades de reforço, sob efeito de aplicações de doses de d-anfetamina (soro fisiológico, 1,0, 3,2 e 5,6 mg / kg).</p>	Taxa de resposta em cada barra.	<p>A proporção média de respostas de escolha pelo reforçador de maior magnitude não foi afetada em função da dose para os SHR, com exceção de um pequeno aumento dessas respostas na dose de 5,6 mg / kg sob o atraso de 3 s.</p> <p>Já na dose de 1,0 mg/kg no atraso de 3 s, os ratos SHR apresentaram um aumento estatisticamente significativo da escolha do reforçador de maior magnitude, em contraponto os ratos controle escolheram menos o mesmo reforçador nesta mesma condição.</p>	Intervenção/Medicamentosa

<p>Vladimir Orduña, Lourdes Valencia-Torres e Arturo Bouzas.</p>	<p>2009</p>	<p>Dois grupos de ratos submetidos a um esquema diferentes. Grupo A - Foi submetido a um esquema DRL progressivo (2 s e 10s). Grupo B - Foi submetido ao mesmo esquema de reforçamento, com o implemento do uso de metilfenidato em diferentes doses (2mg/kg, 4mg/kg e 8mg/kg) em administrações semirandômicas.</p>	<p>IRT</p>	<p>Grupo A - Com a introdução dos esquemas DRL, foi possível perceber que o intervalo entre respostas de ambos os grupos se aproximou dos intervalos entre reforços, contudo o SHR levou mais sessões para isso. Em relação à taxa de resposta, os ratos SHR emitiram taxas de repostas significativamente maiores do que os ratos WKY, contudo essas taxas não foram significativas quanto comparadas aos ratos WIS. Grupo B - A introdução de metilfenidato em diferentes doses não aprimorou desempenho do SHR. O Metilfenidato em altas doses, também piorou a inibição da capacidade de resposta, diminuindo o desempenho em DRL.</p>	<p>Intervenção/Medicamentosa e Comportamental</p>
<p>Jonathan M. Slezak e Karen G. Anderson</p>	<p>2011</p>	<p>Os ratos foram submetidos a um procedimento de esquemas de atraso, no qual uma barra era associada a reforço imediato e outra a reforço atrasado e aplicações de Metilfenidato. Os atrasos foram progressivamente aumentados (0, 2, 4, 8, 16 s), bem como as doses de Metilfenidato (1.0, 3.0, 5.6, e 10.0 mg/kg), que foram introduzidas em administrações agudas e crônicas.</p>	<p>Taxa de resposta em cada barra.</p>	<p>Os SHR responderam com maior frequência na barra associada ao reforçador imediato de menor magnitude. O aumento do tempo de atraso produziu uma expressiva diminuição na escolha da barra relacionada aos reforçadores atrasados, sendo essa diferença mais acentuada nos atrasos de 8s e 16s. A administração de Metilfenidato levou a uma diminuição na escolha impulsiva dependente, no entanto, do atraso, principalmente nas doses de 3,0 mg / kg e 10mg / kg, relacionadas respectivamente aos atrasos de 8s e 16s.</p>	<p>Intervenção/Medicamentosa e Comportamental</p>
<p>Daniel W. Bayless, Maria C. Perez e Jill M. Daniel.</p>	<p>2015</p>	<p>Os ratos foram submetidos a uma tarefa 5-CSRTT (tarefa de tempo de reação serial de cinco escolhas), na qual determinadas manipulações foram realizadas: “Estimulo Curto” a duração do estímulo luminoso foi reduzida de 1 para 0,5 s. “ITI (tempo entre tentativas) curto imprevisível” o tempo antes do início do estímulo foi pseudo-aleatoriamente reduzido para 1,5; 2,0; 3,0 ou 4,5 s. “ITI longo imprevisível” o tempo antes do início do estímulo foi prolongado pseudo-aleatoriamente para 4,5; 5,5; 6,5 ou 7,5 s distribuídos pelas 100 tentativas. "Campos Aberto" Após o teste de 5-CSRTT, os ratos foram submetidos a um teste de campo aberto por 5 min.</p>	<p>Taxa de Reposta corretas dentro e fora do ITI</p>	<p>Ratos SHR fêmeas e machos respondem mais dentro ITI (resposta prematura) do que os WKY do mesmo sexo. Os SHR machos cometem significativamente mais erros de atenção. No entanto, os ratos SHR fêmeas cometem significativamente mais erros de controle inibitório, mas não cometem significativamente mais erros de atenção do que os ratos controle WKY do mesmo sexo. Todos os ratos apresentaram um decréscimo no percentual de respostas corretas na fase de “estímulo curto”, seguido pela fase de “ITI curto” na qual houve uma melhora no percentual de respostas corretas, mas ainda era deficitário em relação à linha de base. Tanto ratas fêmeas quanto machos SHR foram mais ativos quando comparados aos controles WKY do mesmo sexo.</p>	<p>Validação de Modelo</p>
<p>Margery C. Pardey, Judi Homewood, Alan Taylor e Jennifer L. Cornish</p>	<p>2009</p>	<p>Foi estabelecido um esquema de atraso de reforço sinalizado no qual uma barra liberava reforço imediato e de baixa magnitude e a outra liberava o reforço de alta magnitude, mas atrasado (0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 15, 20, 30, 40, 60, 80,90, 120s), seguido de um procedimento de extinção.</p>	<p>Taxa de pressão em cada barra e Níveis de Atividade motora.</p>	<p>Os resultados do procedimento de extinção indicam que os SHR's são mais sensíveis a atrasos que os WKY's. Apesar dos dois grupos pressionarem as alavancas com frequência equivalente, os WKY's eram mais propensos a escolher a alavanca atrasada do que a alavanca imediata, enquanto os SHR's não demonstravam essa</p>	<p>Validação de Modelo</p>

preferência.

Os SHR's não mostraram hiperatividade em comparação com os controles quando inicialmente colocados em um ambiente novo, no entanto, à medida que o tempo gasto nesse ambiente aumentava, eles se tornavam cada vez mais hiperativos. Na fase de extinção os SHR's continuaram a responder na barra anteriormente relacionada ao reforço imediato. As diferenças significativas de grupo encontradas na seleção de barras durante a tarefa de extinção sugerem que os SHR's são mais sensíveis a atrasos.

2.3 Análise de Estudos Interessados na Investigação da Hiperatividade

Por fim analisaremos o comportamento hiperativo com base na Tabela 4, na qual estão descritos os artigos selecionados como documento na presente pesquisa que focaram na intervenção ou validação da hiperatividade. Considerando a Tabela 4, podemos verificar que 11 dos 19 artigos avaliados tiveram por foco a investigação da hiperatividade, sendo que sete deles focaram apenas na hiperatividade, e. Outros quatro estudos investigaram mais de um aspecto da tríade sintomatológica. Desses, dois avaliaram tanto desatenção quanto impulsividade (Pardey, Homewood, Taylor e Cornish. 2009; Bayless, Perez e Daniel, 2015) enquanto outros dois estudaram tanto a desatenção quanto a hiperatividade (Bucci et al, 2011; Pamplona, Pandolfo, Savoldi, Prediger e Takahashi, 2009).

Dos 11 artigos selecionados, oito estavam interessados na validação do modelo (Pardey, Homewood, Taylor e Cornish. 2009; Bayless, Perez e Daniel, 2015; Bucci et al, 2011; Chess e Green, 2008; Fasmer e Johansen, 2016; Johansen e Sagvolden, 2005a; Johansen e Sagvolden, 2005b; Hill, Herbst e Sanabria, 2012), enquanto três focaram na intervenção no comportamento hiperativo, sendo dois de intervenção comportamental (Pamplona, Pandolfo, Savoldi, Prediger e Takahashi, 2009; Johansen e Sagvolden, 2004) e um de intervenção medicamentosa (Íbias, Daniels, Miguéns, Pellón e Sanabria, 2017).

Durante as tarefas eram avaliados os comportamentos dos ratos SHR e controles em esquemas de reforço variados (VI Tempo Fixo, Intervalo Fixo); a taxa de emissão e magnitude das respostas-alvo; a atividade motora geral; a quantidade de água ingerida, taxa de reforço; velocidade de movimento.

2.3.1 Estudos de intervenção sobre o comportamento hiperatividade

Foi possível observar, considerando os estudos de intervenção, que apenas um dos três estudos de intervenção (Johansen e Sagvolden, 2004) utilizou um reforçador condicionado (um estímulo que previa com segurança a entrega do reforçador) afetaria o processo de extinção. Uma pesquisa (Íbias, Daniels, Miguéns, Pellón e Sanabria, 2017) submeteu os ratos às aplicações de Metilfenidato (2,5 mg / kg) e os avaliou a polidipsia induzida por esquemas de reforçamento em tempo fixo múltiplo (FT), sinalizados por um tom. A última já foi citada em seções anteriores que discutiram a desatenção e impulsividade, que é (Pamplona, Pandolfo, Savoldi, Prediger e Takahashi, 2009) que comparou dois grupos de ratos, os quais foram submetidos a ambientes enriquecidos ou ambientes padrão.

Um dos estudos de intervenção (Johansen e Sagvolden, 2004), os autores tentaram verificar se a presença de um reforçador condicionado (um estímulo que previa com segurança a entrega do reforçador) afetaria o processo de extinção, de modo que não houvesse déficit na inibição comportamental, ou seja, que o rato apresentasse uma queda na taxa de respostas ao longo do tempo, como esperado para um processo de extinção, excluindo-se o típico jorro de respostas iniciais comum a esse tipo de procedimento (extinção). Para tanto os autores submeteram os ratos a um treino em que a resposta de pressão a barra era reforçada em um esquema de (VI) que foi progressivamente aumentado (15, 30 e 60s), seguido por um esquema em FT (60s). Vale ressaltar que a densidade do reforçador durante VI 60 e FT 60 s era a mesma, em média um reforçador / min. Assim, no presente estudo, a densidade do reforçador durante os 10 minutos iniciais da sessão foi a mesma, independentemente do esquema VI 60 s ou do FT 60 s estar em operação. Após o treino, os animais passaram para a fase de extinção.

O esquema de extinção começou imediatamente após 10 minutos de sessão nos esquemas de VI ou FI. Durante a extinção, o bebedouro foi desativado e a entrega dos reforços foi encerrada. O esquema de extinção ficou em vigor pelos 40 minutos restantes da sessão. A transição do esquema VI ou FI para a extinção não foi sinalizada.

Como resultado os autores trazem que o SHR produziu mais reforçadores do que o grupo controle, em média meio reforçador a mais. Em VI esses reforçadores foram produzidos em maior frequência nos primeiros dias de sessão enquanto que o número de reforços produzidos durante o FI foi constante ao longo dos dias. Considerando a taxa de pressão a barra, o SHR emitiu maior taxa desse comportamento durante a primeira parte da fase de extinção se comparado com os controles, contudo a análise estatística dos resultados mostrou que essa diferença entre raças não foi significativa. Com a passagem do tempo, em especial no período final da extinção, foi possível notar que a taxa da resposta de pressão a barra dos SHR se torna significativa se comparado ao grupo controle, já que estes passam a apresentar uma taxa maior de respostas. Ainda foram registrados os números de reforçadores que seriam produzidos pela pressão a barra se o esquema de extinção não estivesse em vigor. Deste modo os dados mostram que mais reforços teriam sido produzidos, embora não tenham sido entregues, pelos SHR do que o grupo controle (WKY) durante a fase de extinção. Segundo os autores a hiperatividade observada entre os ratos SHR poderia ser explicada por

um possível processo deficitário de extinção, ou seja, os ratos SHR seriam menos sensíveis a alterações nos esquemas de reforçamento e, portanto, continuariam a responder em altas taxa.

Já no estudo de Íbias, Daniels, Miguéns, Pellón e Sanabria (2017) foi avaliada a polidipsia induzida por esquema (FT), combinado ou não às aplicações de MPH (). O beber foi induzido usando esquemas de tempo fixo múltiplo (FT) 30s e 90s, com componentes sinalizados pela presença e ausência de um tom (65db, 45hz). Em cada componente, uma pelota de alimento era entregue a cada 30 s (FT 30 s) ou a cada 90 s (FT 90 s), independentemente do comportamento dos animais. Os ratos receberam 40 pellets de comida por sessão, 20 em cada componente. A medida utilizada pelos autores foi tanto a taxa de lambida no bebedouro quanto a quantidade de água consumida pelos animais.

Dentre os resultados foi possível observar que de forma basal, a apresentação do alimento em intervalos maiores (90 s) produziu episódios de beber mais longos e mais frequentes em ratos SHR do que no grupo controle. Ainda no que tange o comportamento de lamber foi possível perceber que os ratos SHR emitem uma taxa maior e crescente de lambidas por minutos se comparados ao grupo controle. Já os ratos do grupo controle WKY apresentaram a princípio menos episódios de beber, medido pelo número de lambidas por minuto, do que os SHR, contudo a taxa de lambidas cresceu ao longo do tempo. Por fim o grupo controle de ratos WIS, emitiu uma taxa inicialmente equivalente de lambidas do que as registradas entre os ratos SHR, mas que decrescem ao longo do tempo. Com a introdução MPH (2,5 mg / kg dissolvido em 0,9% de concentração salina) ocorreram menos episódios de lambidas no grupo controle WKY em ambas os esquemas de reforço e essa mesma diminuição foi observado nos SHR e em todas essas sessões. Em relação aos ratos Wistar essas mudanças só foram observadas durante a primeira sessão independente do esquema de reforçamento.

O último artigo que realizou intervenção (Pamplona, Pandolfo, Savoldi, Prediger e Takahashi, 2009) foi descrito de forma mais acurada na seção destinada à desatenção, por essa razão o procedimento será descrito de maneira sucinta aqui, nos ateremos a descrever em especial os resultados relacionados à hiperatividade. Os autores realizaram a comparação do desempenho de dois grupos de ratos (SHR e WIS) criados em ambientes enriquecidos (roda de exercício, abrigo de madeira e pequenos brinquedos coloridos) ou ambiente padrão durante múltiplas tarefas. Para avaliar o comportamento hipeativo foi utilizado um teste de Campo Aberto, que consistia de uma plataforma de madeira com paredes brancas com 40 cm de

altura, na qual foi realizada uma tarefa de habituação, em que os animais foram expostos ao campo aberto por 10 min durante dois dias. O comportamento dos ratos era registrado por uma câmera instalada sobre o Campo aberto e registrava o número de quadrados cruzados como um índice de atividade motora geral. Como resultado, relativos à hiperatividade, os autores observaram que ambiente enriquecido reduziu a atividade locomotora do WIS e SHR na 1ª sessão de campo aberto. Além disso, enquanto ratos WIS exibiram habituação ao aparelho de campo aberto, medida pela locomoção reduzida na segunda sessão, à resposta de habituação foi observada apenas em ratos SHR do grupo de ambiente enriquecido.

Uma síntese dos resultados que versam sobre os achados terapêuticos das intervenções dirigidas ao comportamento hiperativo nos permite perceber que resultados promissores sobre comportamento hiperativo foram produtos do enriquecimento ambiental, o que permite traçar um panorama otimista nas intervenções junto a crianças com TDAH, demonstrando que enriquecimento do ambiente em fases precoces do neurodesenvolvimento pode contribuir para a melhora de diferentes aspectos do transtorno.

Em relação ao tratamento medicamentoso, em conjunto, o uso MPH pareceu reduzir a hiperatividade dos ratos SHR, avaliada a partir da polidipsia induzida por esquemas, já que o SHR emitiu uma taxa inicialmente equivalente de lambidas do que as registradas entre os ratos WKY e WIS, mas que decrescem ao longo do tempo.

2.3.2 Estudos de Validação do Modelo animal para estudo da hiperatividade.

Dentre os oito estudos que verificaram a validade de modelos, dois deles (Johansen e Sagvolden, 2005a; Johansen e Sagvolden, 2005b) utilizaram autoestimulação intracraniana (ICSS) como consequência para as respostas, talvez pela imediatividade da entrega do reforço, um deles tentou mostrar que a hiperatividade do SHR é restrita a baixas taxas de reforço (Hill, Herbst e Sanabria, 2012) e o último (Fasmer e Johansen, 2016) analisou o comportamento motor de ratos SHR para procurar diferenças na organização comportamental entre SHR e ratos controle. Um artigo (Chess e Green, 2008) realizou um condicionamento respondente da resposta de piscar fazendo a apresentação do CS (tom de 765 ms) que coincidia com apresentação do US (apresentação da luz de intensidade 15 ms e 4 mA), seguido de um procedimento de extinção idêntico ao de condicionamento, exceto pela omissão do US.

Os três artigos restantes foram descritos em seções anteriores, pois tinham interesse em mais de um aspecto da tríade, são eles: (Bucci et al, 2011) que comparou ratos intactos e castrados em uma tarefa de discriminação simples; (Pardey, Homewood, Taylor e Cornish. 2009) que submeteu os ratos a um esquema concorrente de diferentes densidades e magnitude de reforço; (Bayless, Perez e Daniel, 2015) que submeteu os ratos a 5-CSRTT durante o qual foram manipuladas a duração do estímulo discriminativo, o tempo entre tentativas e a duração da resposta operante necessários para a obtenção do reforço.

O primeiro artigo que checou a validade (Johansen e Sagvolden, 2005a) realizou três experimentos diferentes que teve como reforço a autoestimulação intracraniana (ICSS), utilizando impulsos elétricos em correntes de 0,5 s de pulsos de 100 Hz 0,1. Ms. Após a fase de condicionamento, os autores avaliaram, então, emissão da resposta durante um procedimento de extinção da ICSS. Os autores utilizaram sete ratos SHR e nove ratos WKY machos. Inicialmente, os animais foram conectados ao estimulador através de um cabo, que foi suspenso por um dispositivo giratório elétrico montado em um recipiente de plástico no centro do teto da câmara, com tamanho suficiente para que os animais pudessem se movimentar sem restrições. Após o treino no alimentador, os ratos eram submetidos a um esquema de reforço VI 60s, para respostas de pressão à barra. O esquema operava durante os primeiros 10 minutos de todas as sessões, seguidos por extinção não sinalizada. Cada condição experimental durou duas sessões.

O primeiro experimento foi uma condição de extinção padrão, que testou os efeitos da interrupção dos reforços usados anteriormente para manter a resposta durante 10 minutos de reforço iniciais da sessão, de acordo com um esquema de reforço do VI 60 s. No experimento 2 após 10 min de reforço que dependia da resposta de pressão a barra, de acordo com um esquema de VI 60 s, com a diferença que neste experimento os pulsos elétricos (reforço) foram apresentados independentemente da resposta de acordo com uma programação de VT 60 s. Assim, o esquema forneceu a mesma taxa de pulsos elétricos com os parâmetros de estimulação usados anteriormente durante o esquema do VI 60 s. Já o experimento 3 foi idêntico ao anterior com a única diferença de que a corrente foi reduzida em 15%.

Os resultados revelam que no primeiro experimento, na fase inicial da extinção, os ratos SHR emitiram uma taxa de resposta maior, durante a extinção, assim sendo esses sujeitos não apresentaram sensibilidade à mudança no esquema de reforçamento. Contudo, análises posteriores mostraram que, no seguimento final do componente de extinção, o SHR e

WKY emitiram uma taxa maior de repostas quando o reforço estava disponível do que nas condições que o reforço não estava mais disponível. O segundo experimento teve como resultados que a taxa de resposta no SHR durante o período final do esquema de VT foi quase a mesma dos controles durante o reforço, ainda foi possível notar que os o SHR, emitiu uma taxa reduzida de repostas, a redução na taxa de resposta foi mais lenta quando o reforço era apresentado independente da resposta, tanto em relação aos controles quanto ao comportamento da própria raça, durante o esquema de VT, quando a corrente não foi reduzida. Já no ultimo experimento que teve a corrente reduzida, a taxa de repostas retidas durante a primeira parte da fase de extinção usando o esquema de VT com corrente reduzida foi quase igual à taxa mantida durante os esquemas de VI 60 s. Nos controles, no entanto, os resultados mostraram que menos repostas foram retidas durante a fase de extinção inicial na condição com corrente reduzida em comparação com a condição com esquema de VT com 100% da corrente. Se considerarmos que os SHR apresentaram uma adaptação comportamental reduzida a novas contingências, seja causada por efeitos alterados dos reforços ou por um processo lento de extinção podemos afirmar que a presente pesquisa fornece subsídios importantes para a validade de face desse modelo.

Outro experimento que utilizou ICSS (291–311 μ A) foi o de Johansen e Sagvolden (2005b) no qual sete ratos SHR e nove ratos WKY foram utilizados como sujeitos experimentais e controle. Foram implantados em cada rato um eletrodo feito de dois pinos de aço inoxidável com um diâmetro de 0,25 mm, que tinha como função realizar a estimulação intracraniana (reforço). Os autores testaram todos os animais para identificar qual a corrente que produz a taxa máxima de resposta, desta vez durante o VI 60 s, a corrente variou sistematicamente ao longo de 12 sessões. A faixa de correntes testadas foi de 120 a 420 μ A no SHR e de 120 a 430 μ A nos controles. Identificada a corrente média necessária para manter a resposta em VI 60s, novas 16 sessões foram realizadas no intento de testar os efeitos de densidade variável do reforçador, usando cinco esquemas de reforço VI diferentes: VI 15 s, VI 30 s, VI 60 s, VI 120 s e VI 240 s. Finalmente os efeitos do reforço atrasado foram testados, para isso utilizou-se um esquema em tandem em VI 60 s. No esquema de Tandem VI 60 s, a primeira resposta correta após a instalação do reforçador completa o primeiro componente (VI 60 s). O segundo componente não sinalizado, requer que a barra não seja pressionada durante os próximos intervalos (0.01, 0.1, 1.0, 10.0 s. 0.03, 0.3, 3.0, 30.0 s.). A pressão da barra durante o atraso redefine o intervalo de atraso, mas não retorna a programação ao primeiro componente (VI).

Como resultados podemos destacar que durante a baixa densidade do reforçador, a corrente ideal não foi significativamente diferente nas duas raças, mas a taxa máxima de resposta foi significativamente maior no SHR do que nos controles. O SHR produziu mais respostas durante o teste de densidade do reforçador, mas as mudanças crescentes na densidade do reforçador afetaram as taxas de resposta da mesma forma nas duas linhagens. A diminuição da taxa de resposta em função do atraso do reforçador foi mais pronunciada no SHR do que nos controles. No geral, mais respostas com tempos curtos entre respostas (IRT) foram encontradas no SHR em comparação com os controles durante o reforço intermitente. Os resultados são consistentes com uma sensibilidade aumentada ao gradiente acentuado de atraso de reforço no SHR. Considerando os resultados o presente artigo contribui para validade preditiva e de construto já que percebemos um aumento na taxa de respostas com IRT's curtos durante o reforço intermitente no SHR e um aumento da sensibilidade comportamental a reforçadores atrasados no SHR. Segundo os autores essas alterações comportamentais podem resultar de uma alteração genética do transportador de membrana da dopamina (DAT1) no SHR.

Ainda dentre os experimentos que checaram a validade está o de Hill, Herbst e Sanabria (2012) que teve por objetivo replicar resultados anteriores que mostram que a hiperatividade do SHR é restrita a baixas taxas de reforço, de forma a caracterizar o padrão de hiperatividade operante no SHR. Neste estudo, foram utilizados seis ratos SHR, seis WKY e seis WIS Machos. Os ratos foram expostos a um esquema de intervalo variável múltiplo de reforço (VI 12, 24, 48, 96, e 192 s), sinalizados por um tom (3-12 kHz) presente em um período único que variou entre 200ms e 1000ms. Todas as sessões começavam com 5min de aclimação, neste período a barra estava recolhida e não havia reforços programados. Após o período de aclimação, a alavanca direita foi estendida para a câmara e um cronograma de intervalo variável múltiplo (VI) estava em vigor. Um dos cinco esquemas VI (VI 12, 24, 48, 96 ou 192 s) foi selecionado randomicamente. As respostas que ocorreram durante o intervalo foram registradas, mas não geravam reforço. Após decorrido o tempo de intervalo selecionado, a primeira pressão de barra resultava na entrega de uma pelota de alimento, que serviu de reforço. Após cada entrega da pelota, a alavanca foi retraída, seguiu-se um intervalo entre tentativas de 5 s (ITI), depois a alavanca foi estendida novamente e outro intervalo foi selecionado da mesma distribuição VI. As sessões terminavam quando todo agendamento era implementado uma vez ou após 70 minutos, o que acontecesse primeiro. Foram realizadas 54 sessões diárias, sete dias / semana.

Os resultados foram analisados baseados em duas medidas: taxa de resposta e taxa de reforço. As taxas de resposta foram medidas em duas épocas, entre 58-62 dias de vida (época 1) e entre 89-93 dias de vida (época 2). A época 1 corresponde a uma estimativa conservadora do início da idade adulta nos ratos SHR, mas possivelmente captura a adolescência tardia. A época 2 corresponde à idade adulta dos SHR.

Considerando os resultados foi possível notar que quando as taxas de resposta eram baixas (menos de duas respostas por minuto), o SHR respondia a uma taxa mais alta do que outras raças. Em taxas mais altas de reforço, as taxas de resposta SHR e WKY convergiram e as taxas de resposta WIS permaneceram baixas (40-50 respostas por minuto). Esses padrões de taxa de resposta entre as raças e entre os esquemas de reforçamento foram visíveis na época 1 e foram ampliados na época 2. A taxa de resposta do SHR aumentou com a idade, independentemente da taxa de reforço, enquanto que, para WKY, os aumentos dependentes da idade na taxa de resposta foram mais perceptíveis em taxas mais altas de reforço e, para o WIS, praticamente não houve alteração na taxa de resposta com a idade.

O último experimento de validação de modelo foi o de Fasmer e Johansen (2016) em que os ratos foram submetidos a um procedimento de discriminação visual em VI 180s. Para tanto os autores analisaram o comportamento motor de ratos SHR para procurar diferenças na organização comportamental entre essa raça e ratos controle (WKY). Com esse objetivo em mente foram utilizados como sujeito 42 ratos sendo 23 SHR (11 fêmeas e 12 machos) e 19 ratos WKY (11 fêmeas e oito machos). Os ratos foram testados em uma caixa operante equipada com duas barras que ao serem pressionadas liberavam água como reforço. Além disso, a caixa experimental era equipada com uma câmera na parte superior que registrava a atividade motora do rato, esses dados foram posteriormente calculados a partir de um programa específico.

Durante a fase experimental um esquema de reforço em VI 180s estava em vigor para a sessão analisada no presente estudo e para as 17 sessões anteriores. Uma luz de sinalização estava localizada acima de cada barra, e apenas a pressão na barra sinalizada pela luz produzia reforços. Caso a luz de sinalização acima da alavanca estivesse apagada, pressionar essa alavanca não teria reforço. Após cada entrega do reforço, a barra de produção do reforçador mudava de lado aleatoriamente. O procedimento comportamental foi descrito como uma tarefa de discriminação visual simultânea. Para avaliar a hiperatividade dos animais durante a

realização da tarefa foram computados os níveis de atividade total dos animais e a velocidade de seus movimentos.

Dentre os principais resultados os autores destacam que a atividade motora de ratos SHR é diferente de ratos WKY de várias maneiras, não apenas no nível de atividade. Os ratos SHR exibem aumento da velocidade média e máxima de seus movimentos, com um aumento acentuado do nível de atividade total. Além disso, os resultados mostram que o comportamento é menos sistemático e menos previsível de uma ocorrência para a outra no SHR. Ainda em relação aos resultados os ratos SHR apresentaram níveis aumentados de atividade total, além do aumento da velocidade média e máxima dos movimentos quando comparados ao grupo controle. Por outro lado, as medidas de variabilidade foram marcadamente mais baixas no SHR em comparação aos ratos WKY. Ao mesmo tempo, os ratos SHR apresentaram uma maior complexidade das séries temporais, particularmente no que diz respeito ao nível total de atividade. Desta maneira os resultados contribuem para a validade de face desse modelo animal, já que o padrão de atividade do SHR foi aumentado em diversos aspectos além de menos previsível, o que é coerente com o padrão comportamental do TDAH.

Os três artigos restantes (Bucci et al, 2011; Pardey, Homewood, Taylor e Cornish. 2009; Bayless, Perez e Daniel, 2015), como dito anteriormente no texto, já foram descritos em seções anteriores, pois tinham interesse em mais de um aspecto da tríade, por essa razão terão apenas os resultados relativos à hiperatividade descritos aqui.

No primeiro deles (Bucci et al, 2011) comparou ratos castrados e intactos em uma tarefa de discriminação simples, já a hiperatividade foi medida por meio de uma tarefa de campo aberto. Dentre os resultados no teste de campo aberto, indicaram que, em geral, as fêmeas de ambas as raças percorreram uma distância maior do que os machos das mesmas raças. O principal efeito significativo em relação à raça, foi que ratos Wistar exibiram maior atividade locomotora que ratos SHR. Análises posteriores mostraram que a castração aumentou a atividade locomotora em ratos machos, mas diminuiu a atividade locomotora em ratas fêmeas em todos os grupos.

No segundo estudo (Pardey, Homewood, Taylor e Cornish. 2009) para registrar o comportamento motor dos ratos, foram instalados dois detectores infravermelhos a 30 mm acima do chão, um em frente ao outro, nas paredes laterais. A atividade locomotora foi

rastreada através de um software específico. Além disso, câmeras de vídeo em cada caixa operante permitiam a observação do comportamento dos ratos. A atividade locomotora dos ratos foi medida nessas caixas durante um período de 2 h. A atividade motora foi medida pela detecção de pequenos movimentos da cabeça e do corpo dos sujeitos. Esses dados foram registrados pelo computador em blocos de 60 s. Os resultados indicam que os SHR's não mostraram hiperatividade em comparação com os controles quando inicialmente colocados em um ambiente novo, no entanto, assim como outros comportamentos da tríade, à medida que o tempo gasto nesse ambiente aumentava, eles se tornavam cada vez mais hiperativos. Dessa maneira o desenvolvimento dos comportamentos que compõe a tríade parece seguir um padrão crescente ao longo do tempo. Algo que explicaria esse resultado é que para os SHR's, a alteração no procedimento entre uma tarefa e outra pode ter sido suficiente para tornar a tarefa nova, limitando, portanto, a expressão dos comportamentos relacionados ao TDAH do rato SHR.

Por fim no artigo de Bayless, Perez e Daniel (2015) dois parâmetros foram utilizados para avaliar a hiperatividade dos animais, o primeiro dele foi a velocidade e o cruzamento de quadrados no teste de campo aberto. Para a velocidade duas medidas foram coletadas. Primeiro, o tempo entre o início do estímulo e o focinhar correto foi medido como a latência correta da resposta. Segundo, o tempo entre o focinhar correto e a recuperação dos alimentos no alimentador foi medido como latência da recompensa. Em relação aos resultados da análise de velocidade, foi possível notar que em ratos fêmeas e machos não houve efeitos principais significativos da condição comportamental ou raça para a latência correta da resposta. Além disso, em ratos machos e fêmeas não houve efeitos principais significativos da condição comportamental ou raça para a latência da coleta de recompensa. A semelhança da velocidade de desempenho da tarefa entre os grupos indica que não houve diferenças entre raças na função motora. Já em relação aos resultados do teste de campo aberto as análises mostram que em ratos fêmeas e machos houve um efeito significativo da raça para o número total de quadrados cruzados, dado este que indica que tanto fêmeas quanto machos SHR foram mais ativos quando comparados aos controles WKY do mesmo sexo.

Tabela 4

Documentos que tiveram por foco o estudo da impulsividade em ratos SHR, organizados por autor, ano, procedimento, medidas utilizadas, principais resultados e interesse da presente pesquisa, dispostos em ordem alfabética.

Autor	Ano	Procedimento	Medidas	Resultados	Interesse
<p>Fabrcio A. Pamplona, Pablo Pandolfo, Robson Savoldi, Rui Daniel S. Prediger e Reinaldo N. Takahashi.</p>	2009	Dois grupos de ratos foram submetidos a ambientes enriquecidos e ambientes padro. Como tarefas comportamentais os ratos foram submetidos a Campo Aberto, Labirinto de Agua, Reconhecimento Social, Reconhecimento de Objeto, Teste de Placa Quente e Mensuracao de pressao sanguinea.	Atividade Motora, Pressao Sanguinea, Reconhecimento de Objeto, Reconhecimento social, Tempo de Reacao Nociceptiva e Tempo gasto no quadrante da plataforma.	<p>Labirinto de agua - Ratos WIS e SHR do ambiente enriquecido apresentaram um aumento na porcentagem de tempo gasto no quadrante em que a plataforma estava localizada durante a sessao de treinamento, demonstrando um aumento na memoria.</p> <p>Reconhecimento Social - O ambiente enriquecido reverteu o comprometimento da memoria social no SHR, uma vez que os ratos SHR criados neste tipo de ambiente mostraram uma reducao no tempo de investigacao durante a segunda exposicao do novo rato.</p> <p>Reconhecimento de Objeto - Os resultados mostram que o tempo de investigacao na fase da amostra foi reduzido no grupo de ambiente enriquecido em ambas as racas. Ja a fase de discriminacao revelou que o ambiente enriquecido melhorou o indice de discriminacao para SHR, mas nao para os ratos WIS.</p> <p>Campo Aberto - O ambiente enriquecido reduziu a atividade locomotora do WIS e SHR na 1ª sessao de campo aberto.</p> <p>Placa Quente - - Nao houve diferenca significativa nas respostas de dor relacionada ao tipo de ambiente de criacao.</p>	Intervencao/Comportamental
<p>Espen Borga Johansen e Terje Sagvolden</p>	2004	Os ratos foram submetidos a um esquema de VI 60s, seguido de um esquema de FI 60s e por fim foi realizada uma etapa de extincao.	Taxa de pressao a barra.	<p>O SHR produziu em media meio reforçador a mais que os controles.</p> <p>Em relacao a taxa de pressao a barra o SHR emitiu relativamente mais pressoes a barra durante a primeira parte da fase de extincao em comparacao com os controles, mas a diferenca entre racas nao foi estatisticamente significativa. No periodo final da extincao os SHR emitem significativamente mais respostas do que o grupo controle.</p>	Intervencao/Comportamental

<p>Javier Íbias, Carter W. Daniels, Miguel Miguéns, Ricardo Pellón e Federico Sanabria.</p>	<p>2017</p>	<p>Os ratos foram submetidos aplicações de Metilfenidato (2,5 mg / kg) e a esquemas de polidipsia induzida por esquemas de reforçamento em tempo fixo múltiplo (FT) 30s e 90s, sinalizados por um tom de 65dB, 45Hz.</p>	<p>Quantidade de água consumida e lambida no bebedouro.</p>	<p>Na linha de base os ratos SHR emitiram, no entanto, um número maior e crescente de lambidas por minuto em relação aos outros ratos, enquanto os ratos WKY emitiram número de lambidas por minuto inicialmente menores que os ratos SHR, mas que cresceram ao longo do tempo. Ratos WIS, por sua vez, emitiram um número inicialmente equivalente de lambidas do que as registradas entre os ratos SHR, mas que decrescem ao longo do tempo.</p> <p>Já com a aplicação do Metilfenidato ocorreram menos episódios de lambidas no WKY em ambos os esquemas comportamentais. O efeito do MPH, de diminuição no comportamento de lambar, foi observado nos SHR e em todas essas sessões, já em relação aos ratos Wistar essas mudanças só foram observadas durante a primeira sessão independente do esquema de reforçamento.</p>	<p>Intervenção/Medicamentoso</p>
<p>David J. Bucci, Michael E. Hopkins, Antônio A. Nunez, S. Marc Breedlove, Cheryl L. Sisk e Joel T. Nigg.</p>	<p>2011</p>	<p>Ratos SHR e WIS machos e fêmeas, castrados e intactos. Foram submetidos a um procedimento de discriminação simples. A atividade motora foi medida por meio de testes de campo aberto.</p>	<p>Quantidade de tempo gasto com o focinho dentro do alimentador e o número entrada no alimentador. Atividade motora.</p>	<p>Em ratos Wistar, a gonadectomia não teve efeito na resposta condicionada de visitar o alimentador nas fêmeas, mas reduziu na resposta condicionada nos machos.</p> <p>A castração melhorou o condicionamento em ambos os sexos nos ratos SHR, indicando que andrógenos e / ou estrogênios prejudicam as associações condicionadas nessa raça.</p> <p>Em relação aos resultados do teste de campo aberto, indicaram que, em geral, as fêmeas percorreram uma distância maior do que os machos.</p>	<p>Validação de Modelo</p>
<p>Margery C. Pardey, Judi Homewood, Alan Taylor e Jennifer L. Cornish</p>	<p>2009</p>	<p>Foi estabelecido um esquema de atraso de reforço sinalizado no qual uma barra liberava reforço imediato e de baixa magnitude e a outra liberava o reforço de alta magnitude, mas atrasado (0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 15, 20, 30, 40, 60, 80,90, 120s), seguido de um procedimento de extinção.</p>	<p>Taxa de pressão em cada barra e Níveis de Atividade motora.</p>	<p>Os resultados do procedimento de extinção indicam que os SHR's são mais sensíveis a atrasos que os WKY's. Apesar dos dois grupos pressionarem as alavancas com frequência equivalente, os WKY's eram mais propensos a escolher a alavanca atrasada do que a alavanca imediata, enquanto os SHR's não demonstravam essa preferência.</p> <p>Os SHR's não mostraram hiperatividade em comparação com os controles quando inicialmente colocados em um ambiente novo, no entanto, à medida que o tempo gasto nesse ambiente aumentava, eles se tornavam cada vez mais hiperativos.</p>	<p>Validação de Modelo</p>

Daniel W. Bayless, Maria C. Perez e Jill M. Daniel.	2015	<p>Os ratos foram submetidos a uma tarefa 5-CSRTT (5 tarefas de tempo de reação serial de escolha), na qual determinadas manipulações foram realizadas:</p> <p>“Estimulo Curto” a duração do estímulo luminoso foi reduzida de 1 para 0,5 s.</p> <p>“ITI (tempo entre tentativas) curto imprevisível” o tempo antes do início do estímulo foi pseudo-randomicamente reduzido para 1,5; 2,0; 3,0 ou 4,5 s.</p> <p>“ITI longo imprevisível” o tempo antes do início do estímulo foi prolongado pseudo-randomicamente para 4,5; 5,5; 6,5 ou 7,5 s distribuídos pelas 100 tentativas.</p> <p>"Campos Aberto" Após o teste de 5-CSRTT, os ratos foram submetidos a um teste de campo aberto por 5 min.</p>	Taxa de Reposta dentro e fora do ITI	<p>Ratos SHR fêmeas e machos respondem mais dentro ITI (resposta prematura) do que os WKY do mesmo sexo.</p> <p>Os SHR machos cometem significativamente mais erros de atenção. No entanto, os ratos SHR fêmeas cometem significativamente mais erros de controle inibitório, mas não cometem significativamente mais erros de atenção do que os ratos controle WKY do mesmo sexo.</p> <p>Todos os ratos apresentaram um decréscimo no percentual de respostas corretas na fase de “estímulo curto”, seguido pela fase de “ITI curto” na qual houve uma melhora no percentual de respostas corretas, mas ainda era deficitário em relação à linha de base.</p> <p>Tanto ratos fêmeas quanto machos SHR foram mais ativos quando comparados aos controles WKY do mesmo sexo.</p>	Validação de Modelo
Amy C. Chess e John T. Green	2008	<p>Experimento 1 - A apresentação do CS (tom de 765 ms) que coincidia com apresentação do US (apresentação da luz de intensidade 15 ms e 4 mA). Seguido de um procedimento de extinção idêntico ao de condicionamento, exceto que o US foram omitidos em todos os ensaios.</p> <p>Experimento 2 - Diferiria do Experimento 1, pois consistiu de um procedimento não emparelhado, no qual a estimulação de tons e pálpebras era apresentada pseudo-randomicamente durante cada sessão.</p>	Frequência e magnitude da resposta de piscar	<p>Experimento 1 - Os SHR's exibiram uma magnitude de resposta significativamente maior do que ratos Wistar em todas as sessões. Essa diferença se torna significativa apenas nas últimas cinco sessões.</p> <p>Experimento 2 - A porcentagem de respostas de piscar não foi diferente ao considerarmos as diferenças entre sessões ou entre raças.</p> <p>Os SHR's adquiriram o piscar condicionado a uma taxa semelhante ou superior à dos controles.</p>	Validação de Modelo
Ole Bernt Fasmer e Espen Borgå Johansen	2016	Os ratos foram submetidos a um procedimento de discriminação visual em VI 180s.	Níveis de atividade total dos animais e a velocidade de seus movimentos	<p>Os ratos SHR exibem aumento da velocidade média e máxima de seus movimentos, além de um aumento acentuado do nível de atividade total. Além disso, os resultados mostram que o comportamento é menos sistemático e menos previsível de uma ocorrência para a seguinte no SHR.</p> <p>As medidas de variabilidade foram marcadamente mais baixas no SHR em comparação aos ratos WKY</p>	Validação de Modelo

Espen Borgå Johansen e Terje Sagvolden	2005a	<p>Os ratos foram submetidos à autoestimulação intracraniana (ICSS) em três manipulações diferentes.</p> <p>Experimento 1 - Os ratos foram submetidos a um esquema de VI 60s seguido de um procedimento de extinção.</p> <p>Experimento 2 - Os requisitos de resposta e reforçamento foram mantidos, contudo em um esquema de VT 60s. Também seguido de um procedimento de extinção</p> <p>Experimento 3 - Foi idêntico ao Experimento 2 na taxa de reforçamento, contudo a magnitude do reforço (ICSS) foi reduzida em 15%.</p>	Taxa de resposta.	<p>Experimento 1 - os ratos SHR emitiram mais respostas tanto quando a resposta foi reforçada, quanto durante os quatro segmentos de extinção. Além disso, eles responderam significativamente mais durante o primeiro segmento de extinção do que nos três últimos segmentos de extinção.</p> <p>Experimento 2 - A taxa de resposta no SHR durante o último segmento do esquema de VT foi quase a mesma dos controles durante o reforço, mostrando que uma taxa substancial de resposta foi mantida, embora a relação resposta-reforço tenha sido quebrada.</p> <p>Experimento 3 - A redução na taxa de resposta foi mais lenta quando o valor do reforçador foi reduzido, tanto em relação aos controles quanto ao comportamento da própria raça, durante o esquema de VT, quando a corrente não foi reduzida. A taxa de respostas retidas durante o primeiro segmento de extinção usando o esquema de VT com corrente reduzida foi quase igual à taxa mantida durante os esquemas de VI 60 s.</p>	Validação de Modelo
Espen Borgå Johansen e Terje Sagvolden	2005b	<p>Os ratos foram submetidos a um esquema em Tandem de VI 60 com FI (0.01, 0.1, 1.0, 10.0 s. 0.03, 0.3, 3.0, 30.0 s.). Para tanto foram utilizados como reforço foi utilizada auto estimulação intracraniana (291–311 μA).</p>	Taxa de Resposta e IRT	<p>O SHR produziu mais respostas durante o teste de densidade do reforçador, mas as mudanças crescentes na densidade do reforçador afetaram as taxas de resposta da mesma forma nas duas linhagens.</p> <p>A diminuição da taxa de resposta em função do atraso do reforçador foi mais pronunciada no SHR do que nos controles.</p> <p>Mais respostas com tempos curtos de inter-resposta (IRT) foram encontradas no SHR em comparação com os controles durante o reforço intermitente.</p>	Validação de Modelo
Jade C Hill, Katrina Herbst e Federico Sanabria.	2012	<p>Os ratos foram expostos a um esquema de intervalo variável múltiplo de reforço (VI 12, 24, 48, 96, e 192 s), sinalizados por um tom (3-12 kHz) presente em um período único que variou entre 200ms e 1000ms. As taxas de resposta foram medidas em duas épocas, entre 58-62 dias de vida (época 1) e entre 89-93 dias de vida (época 2).</p>	Taxa de resposta e taxa de reforço	<p>Os SHR respondiam a uma taxa mais alta do que outras raças. Em densidades mais altas de reforço, as taxas de resposta SHR e WKY convergiram e as taxas de resposta WIS permaneceram baixas.</p> <p>A taxa de resposta do SHR aumentou com a idade, independentemente da taxa de reforço, enquanto que, para WKY, os aumentos dependentes da idade na taxa de resposta foram mais perceptíveis em taxas mais altas de reforço e, para o WIS, praticamente não houve alteração na taxa de resposta com a idade.</p>	Validação de Modelo

3. Discussão

A presente revisão foi realizada com o objetivo de identificar os procedimentos utilizados em pesquisas de modelos animais com ratos SHR para o estudo do TDAH, e as principais tendências em relação às intervenções que podem ser sugeridas a partir desses estudos.

Uma primeira questão a ser abordada na presente seção trata do quanto os estudos com SHR atendem ou não aos critérios de validade descritos por McKinney e Bunney (1969), assumidos para definir o quanto o modelo aproxima-se da condição que ele mimetiza. São elas a) Validade de Face, ou seja, o modelo deve simular, embora de forma mais simples que o caso clínico completo, as características comportamentais fundamentais do transtorno avaliado; b) Validade de Construto, ou seja, o modelo deve estar de acordo com um raciocínio teórico para explicar o transtorno; c) Validade Preditiva, ou seja, o modelo deve ser capaz de prever aspectos de comportamento, genética e neurobiologia anteriormente desconhecidos na análise clínica.

A análise geral dos resultados aqui apresentados permite afirmar que o modelo animal com ratos SHR para o estudo do TDHA tem sido permitido reconhecer variáveis importantes na manifestação dos casos clínicos, indicando também possíveis estratégias ambientais e farmacológicas que devem ser aprimoradas para recuperação do transtorno.

Em relação ao comportamento de desatenção, a literatura define que déficits de atenção sustentada seriam esperados no TDHA, a partir da observação de um comportamento inadequado durante o componente de extinção (sinalizado), havendo manutenção do responder mesmo na presença das luzes indicativas do início de um período de ausência de consequências, o que parece se desenvolver gradualmente ao longo do tempo. (Sagvolden & Sergeant, 1998). Os documentos reunidos na presente revisão, contudo, revelam dados incongruentes ao que cerne o desempenho em extinção, já que Pardey et al (2009) obtiveram como resultado da fase de extinção sinalizada que os SHR's não teriam um déficit de atenção sustentada, tendo se adaptado ao componente de extinção sinalizada, já que seu comportamento de pressionar diferentes barras teria retornado a níveis operantes ao longo das tentativas. Os dados sugerem que diferenças metodológicas nos procedimentos empregados possam ser responsáveis pelos diferentes resultados dos estudos, já que no estudo de Sergeant

e Sagvolden (1998) o desempenho avaliado era o comportamento discriminativo diante do acender e apagar de uma única luz que sinalizava períodos de disponibilidade ou indisponibilidade do reforço para respostas de pressão a uma barra, enquanto no de Pardey et al (2009), ambas as luzes ficavam apagadas durante a extinção, aplicada ao responder em duas diferentes barras, anteriormente associadas a diferentes condições de reforço. Quando comportamento de atenção foi avaliado a partir de metodologias que envolveram tarefas de orientação e reconhecimento social, foi possível observar, por outro lado, resultados que comprovaram maiores déficits de atenção de ratos SHR (Hopkins et al, 2009), fortalecendo a hipótese de que os diferentes procedimentos adotados possam contribuir para resultados variados, comprometendo a validade de face do modelo.

Os dados acima mencionados revelam, assim, que a validade de face, considerando o aspecto da atenção sustentada, não teria sido confirmada por todos os resultados dos estudos avaliados, que divergem parcialmente aos sustentados na literatura.

No caso da hiperatividade, resultados indicaram a presença dessa característica comportamental entre os ratos SHR, mas não nos controles, observada especialmente diante de baixas taxas de reforçamento (Hill, Herbst e Sanabria, 2012), ou gradientes mais acentuados de atraso de reforço Johansen e Sagvolden (2005b). No estudo de Pardey et al., (2009) os resultados indicaram que os SHR's não mostraram hiperatividade em comparação com os controles quando inicialmente colocados em um ambiente novo, mas desenvolveram esse comportamento à medida que o tempo gasto nesse ambiente aumentava o que corrobora dados com humanos, sustentando a validade de face do modelo em mimetizar tal característica comportamental do transtorno.

Em relação ao comportamento impulsivo os dados também parecem mais robustos em sustentar a validade de face do modelo. No geral, mais respostas com tempos curtos de inter-resposta (IRT) foram encontradas no SHR em comparação com os controles durante esquemas de reforço intermitente (Johansen, Sagvolden & Kvande, 2005); respostas prematuras foram observadas mais em ratos SHR de ambos os sexo do que seu grupo controle em tarefas de discriminação de estímulos visuais (Pardey et al, 2009); SHR respondem com maior frequência do que ratos controle na barra associada ao reforçador imediato de menor magnitude do que na barra associada a reforçadores maiores e atrasados (Slezak & Anderson, 2011; Hand, Fox & Reilly, 2009). Por essa razão estudos futuros podem usar com segurança o rato SHR para o estudo da impulsividade.

Interessante notar que os dados avaliados, embora possam indicar alguns déficits no comportamento dos animais SHR, parecem sugerir 1- que tais comportamentos não são observados nas condições iniciais de avaliação, desenvolvendo-se ao longo das sessões, tal como acima citado e 2- Que haveria diferentes possibilidades de correção desses comportamentos a partir do treino, medicação ou uso de exercícios físicos.

Nos estudos de Johansen e Sagvolden (2005a) e Johansen e Sagvolden (2004) ratos SHR e controle foram submetidos a um componente de extinção a fim de avaliar o comportamento discriminativo como medida de atenção e de hiperatividade, indicadas, respectivamente, pela manutenção do responder em altas taxas a despeito da presença de luzes indicativas da indisponibilidade do reforço, e dos efeitos que a suspensão do reforço produziriam sobre o responder. Os resultados encontrados revelam que ratos SHR demoram mais a se adaptar inicialmente à condição de extinção, mas que no seguimento final da sessão, suas taxas de repostas teriam se aproximado do grupo controle, sinalizando que apesar de demorarem mais para responder adequadamente às contingências em vigor seriam capazes de se adaptar ao longo do treino.

O uso de exercícios físicos e de Metilfenidato parece indicado, também, para melhorar o desempenho atencional no SHR, especialmente no que foi chamado de comportamento de orientação a estímulos irrelevantes, além de diminuir seu comportamento impulsivo, o que está de acordo com os dados de Leffa, Panzenhagen, Salvi, Bau, Pires, Iraci Torres, Rohde, Rovaris e Grevet (2019). Dentre os documentos analisados nessa revisão, em relação as intervenções medicamentosas, foi possível perceber, que tal efeito seria dependente da dose e da tarefa avaliada, sendo que o uso do fármaco MPH teria estimulado, em outros estudos, a hiperatividade dos animais, avaliada a partir da polidipsia induzida por esquemas, tendo também piorado a adequação do desempenho à esquemas que exigiram baixas taxas de resposta (DRL). Outros fármacos testados não apresentaram qualquer efetividade sobre o responder, já que a d-anfetamina não teve efeito sobre a preferência dos SHR's entre reforçadores imediatos e atrasados e o fármaco anterior o agonista alfa-2 guanfacina, não teve efeito no desempenho discriminativo de ratos SHR ou Wistar-Kyoto. Assim, estudos futuros devem levar em consideração a utilização de fármacos diferentes que não tragam os efeitos anteriormente citados do MPH no comportamento do SHR. Além disso, devemos considerar esses efeitos como possíveis em humanos e avaliar as consequências de seu uso em contingências comportamentais planejadas. Sabe-se atualmente que a resposta positiva à

medicação não seria uma característica definidora do TDAH. Quase uma em cada cinco crianças diagnosticadas com TDAH não responde positivamente à medicação. Embora alguns estudos relatem que a medicação estimulante melhora os sintomas de desatenção, hiperatividade e impulsividade na SHR (Sagvolden, 2006; Sagvolden e Xu, 2008) outros não encontram efeitos melhoradores da medicação na SHR, levando-os a questionar a validade da SHR como modelo animal de TDAH. Nosso argumento é que, em primeiro lugar, é importante escolher medidas comportamentais cujos análogos melhorem comportamentos relativos ao TDAH após a medicação de crianças. Em segundo lugar, talvez seja necessário adotar uma perspectiva de desenvolvimento sobre os efeitos do tratamento psicoestimulante. O efeito em jovens e adolescentes podem não ser os mesmos que em adultos; os medicamentos podem interagir com o desenvolvimento cerebral para produzir seus efeitos; os aspectos hormonais também podem interferir nos efeitos do medicamento (Bizot et al., 2007; Roessner et al., 2009). Da mesma forma, muitas diferenças nos efeitos dos psicoestimulantes foram encontradas nos SHR. Assim sendo, mesmo que haja variação nos resultados dos estudos SHR, essas também se relacionam com as variações encontradas na resposta aos medicamentos em humanos, descritas anteriormente.

A despeito dos efeitos dos fármacos outras intervenções podem ser consideradas por terem sido efetivas em recuperar os comportamentos típicos do TDAH em ratos SHR, como é o exemplo do exercício físico, em especial para as fêmeas (Hopkins, Sharma, Evans & Bucci, 2009). Além disso, quando combinados com o MPH os resultados se tornaram mais expressivos (Robinson & Bucci, 2014). A literatura corrobora com esses achados já que diversas revisões indicam efeitos promissores deste tipo de intervenção em crianças com TDAH, como é o exemplo de Gapin et al. (2011) concluíram em sua revisão de seis estudos que o exercício físico tem efeitos positivos agudos e crônicos nas medidas comportamentais e cognitivas em crianças com TDAH. Os autores sugeriram o exercício físico como um complemento potencial à medicação. Archer e Kostrzewa (2012) revisaram três estudos sobre esse tópico e relataram uma redução dos sintomas de TDAH após exercícios aeróbicos de intensidade moderada, incluindo controle de impulsos, falta de atenção, estresse, afeto negativo (por exemplo, depressão), ansiedade e má conduta. Essas reduções foram relacionadas a um nível aumentado de fator neurotrófico derivado do cérebro, que normalmente é reduzido em pacientes com TDAH. Duas revisões biopsicologicamente orientadas que descrevem a relação entre tratamento cardiovascular intenso e melhora do funcionamento cognitivo e comportamental de crianças com TDAH sugeriram influências

positivas na estrutura, função e crescimento do cérebro como mecanismos subjacentes (Berwid e Halperin 2012; Halperin e Healey 2011) Uma revisão de Wigal et al (2013) sobre o efeito do exercício físico na fisiologia do TDAH infantil enfatizou que a atividade física e a medicação estimulante afetam os sistemas dopaminérgicos e noradrenérgico. Uma revisão publicada recentemente descreveu funções executivas aprimoradas e funcionamento social e níveis reduzidos dos comportamentos típicos do TDAH após o exercício aeróbico de curto prazo (Cerillo-Urbina et al. 2015). Um artigo de revisão final publicado recentemente afirmou que programas de exercícios especialmente mistos parecem benéficos para a sintomatologia do TDAH e as habilidades motoras finas (Neudecker et al. 2015).

Outras considerações acerca dos estudos avaliados referem-se ao reconhecimento de outros aspectos que parecem modular os resultados apresentados nas diferentes pesquisas, tais como a escolha da raça, sexo e idade dos animais experimentais.

Resultados diferentes do comportamento atencional, por exemplo, foram observados quando comparados comportamentos de machos e fêmeas em tarefas de discriminação visual, o que parece sugerir que pesquisas que visam estudar a desatenção devem atentar à seleção dos animais, dando preferência ao uso de ratos machos, quando se pretende obter dados que sustentem a validade de face do modelo. Aspectos relevantes quanto à relevância do sexo dos animais na produção dos resultados avaliados podem ser destacados a partir do estudo de Bucci et al (2011) que avaliou, a partir do procedimento de castração, a influência hormonal no condicionamento operante em ambos os sexos, indicando que andrógenos e / ou estrogênios prejudicam as associações condicionadas em SHR, mas não em ratos Wistar. Esses dados indicam que os esteroides gonodais podem influenciar o condicionamento em ratos, sustentando hipóteses sobre variáveis responsáveis pela determinação do fenômeno. Na medida em que o SHR serve como modelo de TDAH em humanos, descobertas da influência de esteroides no processo de aprendizagem podem desempenhar um papel importante na expressão de comportamentos semelhantes ao TDAH, contribuindo para a validade de construto. Dentre os trabalhos que focaram em estabelecer a validade de construto por meio do aspecto neurofuncional está a pesquisa de Jensen et al (2009) que expos ratos a atividade comportamentais e posteriormente analisou seus cérebros. Como resultado, os autores obtiveram deficiências funcionais na transmissão sináptica glutamatérgica podem ser um dos mecanismos subjacentes que levam ao comportamento anormal na SHR e, possivelmente, no TDAH humano.

Quando consideradas as diferentes raças de animais, os resultados revelaram que as raças WKY e SHR mostraram mais comportamentos característicos da desatenção em relação às raças de controle Wistar. (Clements & Wainwright, 2006; Sagvolden et al., 2008; Sanabria & Killeen, 2008). Quando considerado o comportamento de hiperatividade, nota-se, também, que ratos WKY não são hiperativos nem impulsivos como o rato SHR (Clements & Wainwright, 2006; Sagvolden et al., 2008; Sanabria & Killeen, 2008) o que indica que a seleção destes animais seria melhor para compor o grupo controle para o rato SHR em pesquisas que visem estudar a hiperatividade, enquanto ratos Wistar seriam melhor indicados para estudos acerca de desatenção.

A literatura ressalta, assim, diferenças entre sub-variedades do SHR e do WKY o que podem modificar os resultados obtidos. Assim sendo se considerarmos a heterogeneidade comportamental, genética e neurobiológica entre sub-variedades de ratos, torna-se imperativo que as pesquisas futuras se atentem sobre a sub-variedades e criadores utilizados em seus estudos para adequá-los aos procedimentos utilizados, além de contribuir para bases mais claras na experimentação com o rato SHR. (Twigger et al., 2007).

A idade dos animais parece de mesma forma, afetar o comportamento observado, tal como sugerido no estudo de Pamplona, Pandolfo, Savoldi, Prediger e Takahashi, (2009) em que se pode observar que a taxa de resposta do SHR aumentou com a idade dos animais, independentemente da taxa de reforço.

Vale ressaltar ainda que o comportamento de interesse avaliado nos modelos animais de TDHA tem sido discutido nos estudos por conceitos estranhos aos da análise do comportamento, como, por exemplo, a partir do conceito de memória, em estudos interessados em avaliar o comportamento de desatenção. No estudo de Pamplona et al (2009) a atenção foi testada a partir de testes de labirinto de água, ou teste de reconhecimento dos objetos, tendo os autores assumido que se o rato “se atenta” mais aos objetos ou localização da plataforma, melhor será sua “memorização”. No mesmo artigo, o conceito de discriminação é abordado, o que levou à seleção deste estudo como documento da presente revisão. Nota-se, assim, que os estudos da área ainda não parecem adotar exclusivamente o referencial da análise do comportamento para condução das pesquisas, mesmo quando se apropriam de alguns dos procedimentos e conceitos da área. De mesma forma, os estudos analisados utilizam uma metodologia estranha à proposta da Análise do Comportamento, assumindo delineamentos de grupos e análises estatísticas como estratégias para produção e

interpretação dos resultados. Apenas um dos estudos avaliados apresentou um modelo de estudo de caso único, avaliando o comportamento de um mesmo animal em diferentes condições (Slezak & Anderson, 2011), que testou agudos do MPH (aplicações únicas) no SHR e estender a análise do efeito do MPH na escolha, determinando os efeitos crônicos (aplicações sucessivas) e de abstinência. Assim sendo torna-se claro que poucas intervenções comportamentais sob a luz da análise do comportamento têm sido produzidas.

Os dados sugerem, assim, a necessidade da Análise do Comportamento se apropriar desse campo de estudo, evitando, por fim, que a discussão dos efeitos das variáveis manipuladas seja sustentada por interpretações mediacionistas.

4. Conclusão

Em consideração aos aspectos discutidos anteriormente, a resposta ao problema de pesquisa parece ser que apesar de pesquisado o rato SHR ainda não pode ser considerado o animal perfeito para modelos animais de TDAH, contudo ele apresenta resultados promissores em relação a intervenções medicamentosas e comportamentais, além de ser o que até o momento atende melhor aos critérios de validade (Sagvolden, 2000), já que estes apresentam comportamentos que imitam, embora de uma forma mais simples os comportamentos característicos TDAH (validade da face); (b) está em conformidade com uma justificativa teórica para TDAH, por meio das pesquisas que analisaram aspectos neurofuncionais (validade de construto); e (c) é capaz de prever aspectos do comportamento do TDAH, genética e neurobiologia previamente desconhecidos (validade preditiva).

Assim sendo, pesquisas futuras podem usar com segurança esse animal, sempre considerando os aspectos particulares ao SHR destacadas pela presente pesquisa, na tentativa de desenvolver alternativas farmacológicas ou comportamentais para o tratamento do TDAH.

De maneira mais global, apesar da diminuta quantidade de artigos, os novos trabalhos parecem promissores já que apontam para diversos cuidados metodológicos a serem considerados para a utilização do rato SHR em pesquisas de modelo animal. Além disso, os resultados apontam que as intervenções não se restringem ao âmbito farmacológico, como também obtém resultados mais expressivos fazendo uso de procedimentos operantes típicos

da análise. A presente revisão apresentou resultados que podem colaborar com o planejamento de novos experimentos utilizando o rato SHR e para o consequente estudo de relações comportamentais envolvidas no TDAH, a fim de criar intervenções mais efetivas.

Referências

- Abbud, G. (2015). Orientação de pais como estratégia de prevenção de problemas de comportamento infantis: Uma revisão e análise crítica da literatura segundo princípios da análise do comportamento. São Paulo: Pontifícia Universidade Católica - Programa de Psicologia Experimental.
- Abramson, L. Y., Seligman, M. E., & Teasdale, J. D. (1978). Learned helplessness in humans: Critique and reformulation. *Journal of Abnormal Psychology*, 87(1), 49–74.
- Aluf Y., Vaya J., Khatib S., Loboda Y., Finberg J. P. (2013). Selective inhibition of monoamine oxidase A or B reduces striatal oxidative stress in rats with partial depletion of the nigro-striatal dopaminergic pathway. *Neuropharmacology*, 65, 48–57.
- Andreatini, R. (2002). A importância dos modelos animais em psiquiatria. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 24(4), 164.
- Archer, T., Kostrzewa, R.M. (2012) Physical Exercise Alleviates ADHD Symptoms: Regional Deficits and Development Trajectory. *Neurotox Res*, 21, 195–209.
- Bayless, D.W., Perez, M.C., Daniel, J.M. (2015) Comparison of the validity of the use of the spontaneously hypertensive rat as a model of attention deficit hyperactivity disorder in males and females. *Behav. Brain Res.*, 286, 85-92,
- Berger D.F., Sagvolden T. (1998) Sex differences in operant discrimination behaviour in an animal model of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Behavioural Brain Research*, 94:73–82.
- Berwid, O. G., & Halperin, J. M. (2012). Emerging support for a role of exercise in attention-deficit/hyperactivity disorder intervention planning. *Current psychiatry reports*, 14(5), 543–551.
- Bizot, J., Chenault, N., Houzé, B. *et al.* (2007). Methylphenidate reduces impulsive behaviour in juvenile Wistar rats, but not in adult Wistar, SHR and WKY rats. *Psychopharmacology* 193, 215–223
- Boix F., Qiao S. W., Kolpus T., Sagvolden T. (1998) Chronic l-deprenyl treatment alters brain monoamine levels and reduces impulsiveness in an animal model of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Behavioural Brain Research*, 94(1), 153-162
- Branch, M. N., & Hackenberg, T. D. (1998). *Humans are animals too: Connecting animal research to human behavior and cognition*. Em W. O'Donohue (Ed.), *Learning and behavior therapy*, 15-35.
- Brown, R. T., Freeman, W. S., Perrin, J. M., Stein, M. T., Amler, R. W., Feldman, H. M., Pierce, K., Wolraich, M. L. (2001) Prevalence and assessment of attention-deficit/hyperactivity disorder in primary care settings. *Pediatrics March*, 107 (3), 1-11
- Caliman, L. V. (2009). A constituição sócio-médica do "fato TDAH". *Psicologia & Sociedade*, 21(1), 135-144.

- Cass WA, Gerhardt GA, Gillespie K, Curella P, Mayfield RD, Zahniser NR.(1993) Reduced clearance of exogenous dopamine in rat nucleus accumbens, but not in dorsal striatum, following cocaine challenge in rats withdrawn from repeated cocaine administration. *J Neurochem.* 61, 273–83
- Cerrillo-Urbina, A., García-Hermoso, A., Sánchez-López, M., Pardo-Guijarro, M., Gómez, J., Martínez, V. V. (2015). The effects of physical exercise in children with attention deficit hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials: Exercise and attention deficit hyperactivity disorder. *Child Care Health and Development.*
- Cesura AM, Pletscher A. (1992) The new generation of monoamine oxidase inhibitors. *Progress in Drug Research/Fortschritte der Arzneimittelforschung/Progrès des recherches pharmaceutiques.* 171–297.
- Chelaru, M.I., Yang, P.B., Dafny, N., (2012) Sex differences in the behavioral response to methylphenidate in three adolescent rat strains (WKY, SHR, SD). *Behavioural Brain Research,* 226, 8–17.
- Cheng, J.T., Li, J.S., (2013) Intra-orbitofrontal cortex injection of haloperidol removes the beneficial effect of methylphenidate on reversal learning of spontaneously hypertensive rats in an attentional set-shifting task. *Behavioural Brain Research.* 239, 148–154.
- Chess, A. C., & Green, J. T. (2008). Abnormal topography and altered acquisition of conditioned eyeblink responses in a rodent model of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Behavioral Neuroscience,* 122(1), 63–74.
- Clements, KM, Wainwright, PE. (2006) Spontaneously hypertensive, Wistar-Kyoto and Sprague-Dawley rats differ in performance on a win-shift task in the water radial arm maze. *Behavioural Brain Research.* 167, 295–304
- Cook Jr, E.H., Stein, M.A., Krasowski, M.D., Cox, E.H., Olkon, D.M., Kieffer, J.E., Leventhal, B.L. (1995) Association of attention-deficit disorder and the dopamine transporter gene. *Am J Hum Genet,* 56, 993-998
- dela Peña, I., Ahn, H.S., Choi, J.Y., Shin, C.Y., Ryu, J.H. & Cheong, J.H. (2010) Reinforcing effects of methamphetamine in an animal model of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder-the Spontaneously Hypertensive Rat. *Behav Brain Funct.* 6, 1.
- Domjan, M. (1987). Animal learning comes of age. *American Psychologist,* 42(6), 556-564.
- Epstein, R. (1986). Simulation research in the analysis of behavior. *Research methods in applied behavior analysis,* 127-155.
- Evenden, J. L. (1998). The pharmacology of impulsive behaviour in rats III: The effects of amphetamine, haloperidol, imipramine, chlordiazepoxide and ethanol on a paced fixed consecutive number schedule. *Psychopharmacology,* 138(3-4), 295–304.
- Fasmer, O. B., & Johansen, E. B. (2016). Patterns of motor activity in spontaneously hypertensive rats compared to Wistar Kyoto rats. *Behavioral and brain functions : BBF,* 12(1), 32.

- Fontana, R. D. S., De Vasconcelos, M. M., Werner, J., De Góes, F. V., & Liberal, E. F. (2007). Prevalência de TDAH em quatro escolas públicas brasileiras. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 65(1), 134-137.
- Freire, A. C., & Pondé, M. (2005). Estudo piloto da prevalência do transtorno de déficit de atenção e hiperatividade entre crianças escolares na cidade do Salvador, Bahia, Brasil. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 63(2 B), 474-478.
- Gapin JJ, Labban JD, Etnier JL. (2011) The effects of physical activity on attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms: the evidence. *Prev Med.*, 52, 70-74.
- Grauvogel-MacAleese, A. N., & Wallace, M. D. (2010). Use of peer-mediated intervention in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of applied behavior analysis*, 43(3), 547-551.
- Guimarães, M, Máزارo R. (2004). *Princípios Éticos e Práticos do Uso de Animais de Experimentação*. Universidade Federal de São Paulo, São Paulo.
- Guo, T., Yang, C., Guo, L., Liu, K., (2012). A comparative study of the effects of ABT-418 and methylphenidate on spatial memory in an animal model of ADHD. *Neurosci. Lett.* 528, 11-15.
- Hajishengallis, G., Lamont R. J., Graves, D. T. (2015). The enduring importance of animal models in understanding periodontal disease, *Virulence*, 6:3, 229-235.
- Halperin, J. M., & Healey, D. M. (2011). The influences of environmental enrichment, cognitive enhancement, and physical exercise on brain development: can we alter the developmental trajectory of ADHD?. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 35(3), 621-634.
- Hand, D. J., Fox, A. T., & Reilly, M. P. (2009). Differential effects of d-amphetamine on impulsive choice in spontaneously hypertensive and Wistar-Kyoto rats. *Behavioural Pharmacology*, 20(5-6), 549-553.
- Hendley, E.D., Wessel, D.J., Atwater, D.G., Gellis, J., Whitehorn, D., LowAge, W.C. (1985). Sex and strain differences in activity and habituation in SHR and WKY rats *Physiol Behav*, 34, 379-383
- Hill, J. C., Herbst, K., & Sanabria, F. (2012). Characterizing operant hyperactivity in the Spontaneously Hypertensive Rat. *Behavioral and brain functions*, 8, 5.
- Hong, Q., Zhang, M., Pan, X., qin, Guo, M., Li, F., Tong, M., ling, Chen, hua, R., Guo, X., Chi, X., (2009). Prefrontal cortex Homer expression in an animal model of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J. Neurol. Sci.* 287, 205-211.
- Hopkins, M. E., Sharma, M., Evans, G. C., & Bucci, D. J. (2009). Voluntary physical exercise alters attentional orienting and social behavior in a rat model of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Behavioral Neuroscience*, 123(3), 599-606.
- Hora, A. F., Silva, S., Ramos, Maely, Pontes, Fernando, & Nobre, João Paulo. (2015). A prevalência do transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (tdah): uma revisão de literatura. *Psicologia*, 29(2), 47-62.

- Hunziker, M. H. L. (1995). O uso de animais em estudos de processos psicológicos: uma estratégia ultrapassada?. *Temas em Psicologia*, 3(3), 65-71.
- Íbias J, Pellón R, Sanabria F. A. (2015) microstructural analysis of schedule-induced polydipsia reveals incentive-induced hyperactivity in an animal model of ADHD. *Behav Brain Res.* 278, 417-423.
- Jensen V, Rinholm JE, Johansen TJ, Medin T, Storm-Mathisen J, Sagvolden T, Hvalby O, Bergersen LH. (2009) N-methyl-d-aspartate receptor subunit dysfunction at hippocampal glutamatergic synapses in an animal model of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuroscience.* 158, 353–364.
- Jensen, P.S., Hinshaw, S.P., Swanson, J.M., Greenhill, L.L., Conners, C.K., Arnold, L.E., Abikoff, H.B., Elliott, G., Hechtman, L., Hoza, B., March, J.S., Newcorn, J.H., Severe, J.B., Vitiello, B., Wells, K., Wigal, T. (2001). Findings from the NIMH Multimodal Treatment Study of ADHD (MTA): implications and applications for primary care providers. *J Dev Behav Pediatr* 22(1), 60-73.
- Jentsch, J.D. (2005) Impaired visuospatial divided attention in the spontaneously hypertensive rat. *Behav. Brain Res.*, 157, 323-330

- Johansen, E.B., Sagvolden, T. (2004) Response disinhibition may be explained as extinction deficit in an animal model of attention deficit/hyperactivity Disorder. *Behavioural Brain Research*, 149 (2), 183-196
- Johansen, E.B., Sagvolden, T. (2005a)_ Slower extinction of responses maintained by intracranial self stimulation (ICSS) in an animal model of attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) *Behavioural Brain Research*, 162 (1), pp. 22-31
- Johansen, E.B., Sagvolden, T. (2005b)_ Behavioral effects of intra-cranial self-stimulation in an animal model of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). *Behav Brain Res*, 162, 32-46
- Johansen, E.B., Sagvolden, T., Kvande, G. (2005) Effects of delayed reinforcers on the behavior of an animal model of attention-deficit/hyperactive disorder (ADHD). *Behav. Brain Res.*, 162, 47-61,
- Keehn, JD (1979). *Psychopathology in Animals: Research and Clinical Implications*, New York: Academic Press
- Kim, H., Heo, H.-I.I., Kim, D.-H.H., Ko, I.-G.G., Lee, S.-S.S., Kim, S.-E.E., Kim, B.-K.K., Kim, T.-W.W., Ji, E.-S.S., Kim, J.-D.D., Shin, M.-S.S., Choi, Y.-W.W., Kim, .-J.J., (2011). Treadmill exercise and methylphenidate ameliorate symptoms of attention deficit/hyperactivity disorder through enhancing dopamine synthesis and brain-derived neurotrophic factor expression in spontaneous hypertensive rats. *Neurosci. Lett.* 504, 35–39.
- Kuntsi, J., Rogers, H., Swinard, G., Börger, N., van der Meere, J., Rijdsdijk, F., & Asherson, P. (2006). Reaction time, inhibition, working memory and 'delay aversion' performance: genetic influences and their interpretation. *Psychological medicine*, 36(11), 1613–1624.
- LaHoste, G.J., Swanson, J.M., Wigal, S.B., Glabe, C., Wigal, T., King, N., Kennedy, J.L. (1996). Dopamine D4 receptor gene polymorphism is associated with attention deficit hyperactivity disorder *Mol. Psychiatry*, 1, 121-124
- Lattal, K. A. (2006). O lado humano do comportamento animal. *Revista Brasileira de Análise do Comportamento*, 2 (1), 1-19.
- Leffa, D. T., Panzenhagen, A. C., Salvi, A. A., Bau, C. H. D., Pires, G. N., Torres, I.L.S., Rohde, L. A., Rovaris, D. L., Grevet, E. H. (2019) Systematic review and meta-analysis of the behavioral effects of methylphenidate in the spontaneously hypertensive rat model of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 100, 166-179,
- Leo D, Sorrentino E, Volpicelli F, Eyman M, Greco D, Viggiano D, di Porzio U, Perrone-Capano C. (2003). Altered midbrain dopaminergic neurotransmission during development in an animal model of ADHD. *Neurosci Biobehav Rev.* 27:661-669.
- Leo D., Sorrentino E., Volpicelli F., Eyman M., Greco D., Viggiano D., di Porzio U., Perrone-Capano C. (2003) Altered midbrain dopaminergic neurotransmission during development in an animal model of ADHD. *Neuroscience BioBehavior*, 27, 661-669

- Leonardi, J. L., & Rubano, D. R. (2012). Fundamentos Empíricos da Análise do Comportamento Aplicada para o Tratamento do Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH). *Perspectivas em análise do comportamento*, 3(1), 01-19.
- Liberati A., Altman D. G., Tetzlaff J., Mulrow C., Gøtzsche P. C., Ioannidis J. P., et al.. (2009). The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med*, 6(7)
- Lopez-Pinar C., Martínez-Sanchís S., Carbonell-Vayá E., Fenollar-Cortés J., Sánchez-Meca J.(2018) Long-Term Efficacy of Psychosocial Treatments for Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Meta-Analytic Review. *Front. Psychol*.
- Maser, J. D., & Seligman, M. E. P. (1977). *Psychopathology: Experimental models*. San Francisco: Freeman.
- McKinney WT, Bunney WE. (1969). Animal Model of Depression: I. Review of Evidence: Implications for Research. *Arch Gen Psychiatry*. 21(2):240–248.
- Miller, E. M., Pomerleau, F., Huettl, P., Russell, V. A., Gerhardt, G. A., & Glaser, P. E. (2012). The spontaneously hypertensive and Wistar Kyoto rat models of ADHD exhibit sub-regional differences in dopamine release and uptake in the striatum and nucleus accumbens. *Neuropharmacology*, 63(8), 1327–1334.
- Myers, C. L., & Holland, K. L. (2000). Classroom behavioral interventions: do teachers consider the function of the behavior? *Psychology in the Schools*, 37(3), 271-280
- Neef, N., & Northup, J. (2007). *Attention deficit hyperactivity disorder*. Em P. Sturmey (Org.), *Functional analysis in clinical treatment* (pp. 87-110). Burlington: Academic Press.
- Nestler, E. J., & Hyman, S. E. (2010). Animal models of neuropsychiatric disorders. *Nature neuroscience*, 13(10), 1161–1169.
- Neudecker, Christina & Will, Nadine & Reimers, Anne & Woll, Alexander. (2015). Exercise Interventions in Children and Adolescents With ADHD: A Systematic Review. *Journal of attention disorders*. 23.
- Nunes, Emerson Arcoverde, & Hallak, Jaime Eduardo Cecílio. (2014). Modelos animais em psiquiatria: avanços e desafios. *Revista Latinoamericana de Psicopatologia Fundamental*, 17(3),528-543.
- Oliveira, D. B., Ragazzo, A. C. S. M., Barreto, N. M. P. V., Oliveira, I. R. (2016) Prevalência do transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) em uma Escola Pública da cidade de Salvador, Bahia. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*. 370-374
- Oliveira, Dagoberto & Barreto, Nilo & de Oliveira, Irismar. (2017). Prevalência do transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) em uma Escola Pública da cidade de Salvador, BA. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*. 15. 354.

- Orduña, V., Valencia-Torres, L., & Bouzas, A. (2009). DRL performance of spontaneously hypertensive rats: Dissociation of timing and inhibition of responses. *Behavioural Brain Research*, 201(1), 158–165.
- Pamplona, F. A., Pandolfo, P., Savoldi, R., Prediger, R. D. S., & Takahashi, R. N. (2009). Environmental enrichment improves cognitive deficits in Spontaneously Hypertensive Rats (SHR): Relevance for attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 33(7), 1153–1160.
- Pandolfo P., Machado N. J., Köfalvi A., Takahashi R. N., Cunha R. A. (2013). Caffeine regulates frontocortico-striatal dopamine transporter density and improves attention and cognitive deficits in an animal model of attention deficit hyperactivity disorder. *European Neuropsychopharmacology*, 23 (4)
- Pardey, M.C., Homewood, J., Taylor, A., Cornish, J.L. (2009) Re-evaluation of an animal model for ADHD using a free-operant choice task. *J Neurosci Methods*. 176, 166–171.
- Paula CS, Barros MG, Vedovato SM, Dantino ME, Mercadante MT. (2006). Problemas de Saúde Mental em Adolescentes: Como identificá-los? *Rev Bras Psiquiatr*. 28(3), 254-5.
- Pires, V.A., Pamplona, F.A., Pandolfo, P., Prediger, R.D.S., Takahashi, R.N., (2010). Chronic caffeine treatment during prepubertal period confers long-term cognitive benefits in adult spontaneously hypertensive rats (SHR), an animal model of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Behav. Brain Res*. 215, 39–44.
- Polanczyk G, Jensen P. (2008). Epidemiologic considerations in attention deficit hyperactivity disorder: a review and update. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 17(2), 245-60.
- Polanczyk G, Lima MS, Horta BL, Rohde LA. (2007). The Worldwide Prevalence of ADHD: A Systematic Review and Meta-regression Analysis. *Am J Psychiatry*. 164(6), 942-8.
- Polanczyk G, Rohde LA. (2007). Epidemiology of attention-deficit/ hyperactivity disorder across the lifespan. *Curr Opin Psychiatry*. 20(4), 386-92.
- Possa, M. A., Spanemberg, L., Guardioli, A. (2005). Comorbidades do transtorno de déficit de atenção e hiperatividade em crianças escolares. *Arq. Neuro-Psiquiatr*. 63(2b), 479-483.
- Richters, J. E., Guimarães, A. B., Jensen, P. E., Abikoff, H., Conners, K., Greenhill, L. L., Hechtman, & cols. (1995). NIMH Collaborative Multisite Multimodal Treatment Study of Children with ADHD: I. Background and Rationale. *Journal of the American Academy of Children and Adolescent Psychiatry*, 34(8), 987-1000.
- Robinson, A. M., Buttolph, T., Green, J. T., & Bucci, D. J. (2015). Physical exercise affects attentional orienting behavior through noradrenergic mechanisms. *Behavioral neuroscience*, 129(3), 361–367.
- Robinson, A. M., Buttolph, T., Green, J. T., & Bucci, D. J. (2015). Physical exercise affects attentional orienting behavior through noradrenergic mechanisms. *Behavioral neuroscience*, 129(3), 361–367.

- Roessner, V., Sagvolden, T., Dasbanerjee, T., Middleton, F. A., Faraone, S. V., Walaas, S. I., Becker, A., Rothenberger, A., Bock, N. (2010) Methylphenidate normalizes elevated dopamine transporter densities in an animal model of the attention-deficit/hyperactivity disorder combined type, but not to the same extent in one of the attention-deficit/hyperactivity disorder inattentive type *Neuroscience*, 167, 1183-1191.
- Rohde LA. (2002). ADHD in a developing country: Are DSM-IV criteria suitable for culturally different populations? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*.
- Rohde, L. A., & Halpern, R. (2004). Transtorno de déficit de atenção / hiperatividade: atualização. *Jornal de Pediatria*, 80(2), s61-s70.
- Russell V, de Villiers A, Sagvolden T, Lamm M, Taljaard J. (1998). Differences between electrically-, ritalin- and D-amphetamine-stimulated release of [3H]dopamine from brain slices suggest impaired vesicular storage of dopamine in an animal model of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Behav Brain Res*. 94, 163–71.
- Sagvolden T. (2000). Behavioral validation of the spontaneously hypertensive rat (SHR) as an animal model of attention-deficit/hyperactivity disorder (AD/HD) *Neurosci. Biobehav. Rev.* 24, 31–39
- Sagvolden T. (2006). The alpha-2A adrenoceptor agonist guanfacine improves sustained attention and reduces overactivity and impulsiveness in an animal model of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). *Behavioral and brain functions : BBF*, 2, 41.
- Sagvolden, T., & Berger, D. F. (1996). An animal model of attention deficit disorder: The female shows more behavioral problems and is more impulsive than the male. *European Psychologist*, 1(2), 113–122.
- Sagvolden, T., & Xu, T. (2008). l-Amphetamine improves poor sustained attention while d-amphetamine reduces overactivity and impulsiveness as well as improves sustained attention in an animal model of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Behavioral and Brain Functions*, 4, Article 3.
- Sagvolden, T., Aase, H., Zeiner, P., & Berger, D. (1998). Altered reinforcement mechanisms in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Behavioural Brain Research*, 94(1), 61–71.
- Sagvolden, T., Hendley, E. D., & Knardahl, S. (1992). Behavior of hypertensive and hyperactive rat strains: Hyperactivity is not unitarily determined. *Physiology & Behavior*, 52(1), 49–57.
- Sagvolden, T., Johansen, E. B., Wøien, G., Walaas, S. I., Storm-Mathisen, J., Bergersen, L. H., Hvalby, O., Jensen, V., Aase, H., Russell, V. A., Killeen, P. R., Dasbanerjee, T., Middleton, F. A., & Faraone, S. V. (2009). The spontaneously hypertensive rat model of ADHD--the importance of selecting the appropriate reference strain. *Neuropharmacology*, 57(7-8), 619–626.
- Sagvolden, T., Sergeant, J. A. (1998). "Attention deficit/hyperactivity disorder - from brain dysfunctions to behaviour". *Behavioural Brain Research*. 94 (1), 1–10
- Sagvolden, T., Sergeant, J. A. Attention deficit/hyperactivity disorder--from brain dysfunctions to behaviour

- Sanabria F., Killeen P.R. (2008). Evidence for impulsivity in the Spontaneously Hypertensive Rat drawn from complementary response-withholding tasks. *Behav Brain Funct.* 4, 7.
- Schmitt, N., Gooding, R., Noe, R., & Kirsch, M. (1984). Meta-analyses of validity studies published between 1964 and 1982 and the investigation of study characteristics. *Personnel Psychology*, 37, 407-422.
- Simchon, Y., Weizman, A., & Rehavi, M. (2010). The effect of chronic methylphenidate administration on presynaptic dopaminergic parameters in a rat model for ADHD. *European Neuropsychopharmacology*, 20(10), 714–720.
- Simon V, Czobor P, Bálint S, Mészáros A, Bitter I.(2009) Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis. *Br J Psychiatry*.194(3), 204-11.
- Skinner, B. F. (1953/2015). *Science and human behavior*. New York: MacMillan.
- Slezak, J.M., Anderson, K.G.(2011) Effects of acute and chronic methylphenidate on delay discounting. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 99, 545-551
- Sontag, T.A., Tucha, O., Walitza, S. (2010) Animal models of attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): a critical review. *ADHD Atten Def Hyp Disord* 2, 1–20.
- Sonuga-Barke EJS, Taylor E, Sembi S, Smith J. (1992) Hyperactivity and delay aversion I: the effect of delay on choice. *J Child Psychol Psychiatry* 33, 387–98.
- Twigger, S. N., Shimoyama, M., Bromberg, S., Kwitek, A. E., Jacob, H. J. (2007) The rat genome database, easing the path from disease to data and back again. *Nucleic Acids Res.*, 35, D658–D662.
- Vasconcelos, M. M., Werner, J., De Araújo Malheiros, A. F., Negreiros Lima, D. F., Oliveira Santos, í. S., & Bardawil Barbosa, J. (2003). Prevalência do transtorno de déficit de atenção/hiperatividade numa escola pública primária. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 61(1), 67-73.
- Volkow, N. D., Fowler, J. S., Wang, G., Swanson, J. M., Telang, F. (2007) Dopamine in Drug Abuse and Addiction: Results of Imaging Studies and Treatment Implications. *Arch Neurol.* 2007;64(11):1575–1579.
- Warton, F. L., Howells, F. M., Russell, V. A. (2009) Increased glutamate-stimulated release of dopamine in substantia nigra of a rat model for attention-deficit/hyperactivity disorder—lack of effect of methylphenidate. *Metab Brain Dis*, 24, 599.
- Wigal, S. B., Emmerson, N., Gehricke, J., and Galassetti, P. (2012). Exercise: application to childhood ADHD. *J. Atten. Disord.* 17, 279–290.
- Willner, P. (1991). *Behavioural models in psychopharmacology*. Em P. Willner (Ed.), *Behavioural models in psychopharmacology: Theoretical, industrial and clinical perspectives* (pp. 3-18). New York, NY, US: Cambridge University Press.
- Wultz, B., Sagvolden, T. (1992) The hyperactive spontaneously hypertensive rat learns to sit still, but not to stop bursts of responses with short interresponse times. *Behav Genet*, 22, 415–433 (1992).

- Yasuhara A., Hori A., Hatanaka T., Shuto H., Kobayashi Y. (1988) Auditory brainstem response in neonates: na attempt to reduce the number of stimuli. *Brain Dev.*, 10(19), 5-6
- Yoon, S. Y., dela Pena, I., Kim, S. M., Woo, T.S., Shin, C. Y., Son, K. H., Park, H., Lee, Y.S., Ryu, J.H., Jin, M., Kim, K. M., Cheong, J.H. (2013) Oroxylin A improves attention deficit hyperactivity disorder-like behaviors in the spontaneously hypertensive rat and inhibits reuptake of dopamine in vitro. *Arch. Pharm. Res.*, 36 (1), 134-140,